

Année 1908

THÈSE

N.°

19

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le mercredi 4 novembre 1908, à 1 heure

Par Noël FIESSINGER

Né à Thaon (Vosges) le 24 décembre 1881

Ancien externe lauréat des hôpitaux de Lyon (Prix Saint-Olive 1900)

Ancien interne lauréat des hôpitaux de Paris (Médaille d'Argent 1908)

HISTOGENÈSE

DES

PROCESSUS DE CIRRHOSE HÉPATIQUE

LÉSION PARENCHYMATEUSE ET CIRRHOSE

ÉTUDE D'HISTOLOGIE EXPÉRIMENTALE ET PATHOLOGIQUE

Président : M. ALB. ROBIN, professeur.

*Juges : { MM. HUTINEL et CHANTEMESSE, professeurs.
CASTAIGNE, agrégé.*

PARIS

A. MALOINE, ÉDITEUR

25-27, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 25-27

1908



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551801_0008

THÈSE
POUR
LE DOCTORAT EN MÉDECINE

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Doyen	M. LANDOUZY
Professeurs	MM.
Anatomie.	NICOLAS.
Physiologie	Ch. RICHET.
Physique médicale.	GARIEL.
Chimie organique et chimie générale.	GAUTIER.
Parasitologie et Histoire naturelle médicale.	BLANCHARD.
Pathologie et thérapeutique générales.	BOUCHARD.
Pathologie médicale	BRISSAUD.
Pathologie chirurgicale	DEJERINE.
Anatomie pathologique	LANNELONGUE
Histologie.	PIERRE MARIE.
Opérations et appareils	PRENANT.
Pharmacologie et matière médicale.	QUENU.
Thérapeutique	POUCHET.
Hygiène	GILBERT
Médecine légale.	CHANTEMESSE
Histoire de la médecine et de la chirurgie.	THOINOT.
Pathologie expérimentale et comparée.	G. BALLET
	ROGER.
	HAYEM.
Clinique médicale.	DIEULAFOY
	DEBOVE.
	LANDOUZY.
	HUTINEL.
Maladies des enfants	
Clinique de pathologie mentale et des maladies de l'encéphale.	JOFFRÔY.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	GAUCHER.
Clinique des maladies du système nerveux.	RAYMOND.
	LE DENTU.
Clinique chirurgicale.	N ^{III} .
	RECLUS.
	SEGOND.
Clinique ophtalmologique.	De LAPERSONNE
Clinique des maladies des voies urinaires.	ALBARRAN.
	PINARD.
	BAR.
Clinique d'accouchements	RIBEMONT-DES-SAIGNES.
	POZZI.
Clinique gynécologique	KIRMISSON.
Clinique chirurgicale infantile	A. ROBIN.
Clinique thérapeutique	

Agrégés en exercice.

MM.			
AUVRAY	CUNEO	LAUNOIS	NOBECOURT
BALTHAZARD	DEMELIN	LECENE	OMBREDANNE
BRANCA	DESGREZ	LEGRY	POTOCKI
BESANÇON (FERN.)	DUVAL (PIERRE)	LENORMANT	PROUST
BRINDEAU	GOSSET	LEPER	RENON
BROCA (ANDRÉ)	GOUGET	MACAIGNE	RICHAUD
BRUMPT	JEANNIN	MAILLARD	RIEFFEL
CARNOT	JEANSELME	MARION	SICARD
CASTAIGNE	JOUSSET (ANDRÉ)	MORESTIN	ZIMMERN
CLAUDE	LABBE (MARCEL)	MULON	
COUVELAIRE	LANGLOIS	NICLOUX	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

DU MÊME AUTEUR

Diagnostic de la méningite aiguë non tuberculeuse (avec M Brühl). Journal des Praticiens, 8 octobre 1904.

Un cas de pneumococcie généralisée sans pneumonie initiale terminée par la mort (avec M. Brühl). Journal des Praticiens, 11 février 1905.

La ponction lombaire curative. Journal des Praticiens, 29 septembre 1905.

Le syndrome myoclonique (avec M. Huchard). Revue de médecine, octobre 1905.

Perforation de la grande valve mitrale. Société anatomique, 3 novembre 1905.

Ostéomyélite sacro-lombaire à diplocoques en grains de café. Archives générales de médecine, mars 1906.

Un cas de myocardite érysipélateuse. Journal des Praticiens, 9 juin 1906.

Rétention chlorurée dans la néphrite interstitielle avec ou sans œdèmes. Ses rapports avec la tension artérielle et la cachexie artérielle (avec M. Bergouignan) Société médic. des hôpitaux, 27 avril 1906.

Action précoce du chloroforme sur le foie. Société de Biologie, 19 mai 1906.

Ictère franc avec décoloration des matières au cours des cirrhoses bilieuses du foie. Archives générales de médecine, 24 juillet 1906.

Valeur diurétique de la ponction pleurale chez les cardiaques et les rénaux (avec M. Huchard). Journal des Praticiens, 8 septembre 1906.

Le myocarde des tuberculeux en dehors de la tuberculose du myocarde. Archives de médecine expérimentale, novembre 1906.

A propos de typhobacilloses. Journal des Praticiens, 15 décembre 1906.

Intoxication mortelle par l'huile grise (avec M. Oettinger). Société médicale des hôpitaux, 8 février 1907.

Lésions rénales, hépatiques et intestinales au cours de l'intoxication mercurielle massive. Société de Biologie, 9 février 1907.

Cyanose congénitale avec polyglobulie vraie sans malformation cardiaque et sans splénomégalie (avec M. Ambard). Archives de médecine expérimentale, mars 1907.

Action des hémolysines sur le parenchyme hépatique. Lésions précoces, lésions tardives, cirrhoses cicatricielles. Société de Biologie, 20 avril 1907.

Lésions rénales et hépatiques au cours de l'intoxication mercurielle. Journal de Physiologie et Pathologie générales. 15 mai 1907.

Des formes typhoïdes de certaines septicémies diplococciques (avec M. Oettinger). Archives de médecine expérimentale, juillet 1907.

La syphilis du cœur (avec M. Huchard). Journal des Praticiens, 21 sept. 1907.

La syphilis gommeuse du cœur (avec M. Huchard). Revue de médecine, 10 octobre 1907.

Sur quelques propriétés du sérum d'un charbonneur convalescent. Présence d'ambocepteur spécifique, index opsonique, action immunisante pour le lapin (avec MM. Guillain et Boidin). Société de Biologie, 12 octobre 1907.

Propriétés des humeurs d'un lapin immunisé avec le sérum d'un malade guéri de charbon (avec MM. Guillain et Boidin). Société de Biologie, 19 octobre 1907.

Ictère congénital par hémolyse et lésions globulaires (avec M. Chauffard). Société médicale des hôpitaux, 8 novembre 1907.

Recherches expérimentales sur les rapports entre l'hémolyse et les hématies granuleuses (avec M. Chauffard). Société médicale des hôpitaux, 29 novembre 1907.

Hétéro-hépto-toxines. Société de Biologie, 30 novembre 1907.

Nouvelles recherches sur la genèse des hématies granuleuses (avec M. Chauffard). Société de Biologie, 14 novembre 1907.

De la maladie de Banti à propos de deux cas de splénomégalie primitive avec endophlébite portale (avec M. Oettinger). Revue de médecine, 10 décembre 1907.

Genèse de l'éosinophilie dans la maladie hydatique. Examen histologique de la paroi kystique (avec M. Boidin). Société médicale des hôpitaux, 31 janvier 1908.

Les altérations précoces de la cellule hépatique au cours de certaines intoxications et infections expérimentales. Journal de Physiologie et Pathologie générales, janvier 1908.

Histogenèse du processus de cirrhose toxique du foie.

1. *Technique des intoxications chroniques cirrhogènes*. Société de Biologie, 4 avril 1908.

2. *Cirrhoses chloroformiques*. Société de Biologie, 11 avril 1908.

Les lésions cellulaires dans les cirrhoses biveineuses du foie. Archives de médecine expérimentale, mai 1908.

La lésion parenchymateuse et les processus de la cirrhose du foie. Semaine médicale, 1^{er} juillet 1908.

La réaction de Bordet-Gengou dans ses rapports sur l'immunité naturelle contre le charbon. Influence des propriétés physico-chimiques des sérums (avec M. Boidin). Société de Biologie, 4 juillet 1908.

Les hématies granuleuses dans l'ictère de l'adulte (avec M. Abrami). Congrès pour l'Avancement des Sciences. Clermont-Ferrand, août 1908.

Les cirrhoses toxiques après injections d'hémolysines et de

cytotoxines hépatiques. Congrès pour l'Avancement des Sciences. Clermont-Ferrand, août 1908.

Des anticorps hépatiques.

1° *Chez les animaux préparés à l'aide des nucléoprotéides du foie (premier mémoire).*

2° *Chez les sujets atteints de lésions hépatiques en évolution (deuxième mémoire).* Journal de Phys. et Pathol. générales, juillet 1908.

A LA MÉMOIRE DE MON GRAND-PÈRE

LE DOCTEUR CHARLES FIESSINGER

Ancien interne à l'hôpital civil de Strasbourg.
Médecin à Mutzig (Alsace).

A MON PÈRE

LE DOCTEUR CHARLES FIESSINGER

Membre correspondant de l'Académie de Médecine.

A MON MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

M. LE PROFESSEUR ALBERT ROBIN

Membre de l'Académie de Médecine.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX DE LYON

M. le Professeur LÉPINE (1899-1900),
Membre associé de l'Académie de Médecine.

M. le Professeur agrégé GANGOLPHE (externat 1900-1901),
Chirurgien des Hôpitaux.

M. le Professeur agrégé DEVIC (externat 1901),
Médecin des Hôpitaux.

M. le Docteur MOUISSET (externat 1901-1902),
Médecin des Hôpitaux.

M. le Docteur JOSSE RAND (externat 1902),
Médecin des Hôpitaux.

A MES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX DE PARIS

M. le Professeur agrégé L. RÉNON (externat 1903-1904),
Médecin des Hôpitaux.

M. le Docteur L. LACOMBE (internat 1904-1905),
Médecin des Hôpitaux.

M. le Docteur H. HUCHARD (internat 1905-1906),
Membre de l'Académie de Médecine.

M. le Docteur OETTINGER (internat 1906-1907),
Médecin des Hôpitaux.

M. le professeur agrégé CHAUFFARD (internat 1907-1908),
Membre de l'Académie de Médecine.

A MM. les D^{rs} BRUHL, LÉON BERNARD, D^e MASSARY, PAUL CARNOT,
GUILLAIN, Médecins des Hôpitaux.

A mon maître, M. le Professeur agrégé CASTAIGNE,
Médecin des Hôpitaux.

A mon maître à l'Institut Pasteur, M. le D^r BORREL

A mon maître au Muséum,
auquel je dois l'inspiration de ce travail :

M. le D^r AUGUSTE PETTIT

*A tous, l'expression de ma respectueuse
reconnaissance.*

INTRODUCTION

Les syndromes cirrhotiques, solidement assis sur des observations sans nombre nous apparaissent comme des cadres immuables adaptés exactement aux faits cliniques. De même, l'étude des lésions anatomiques et histologiques appuyée sur les recherches d'une précision rigoureuse de Laënnec, de Hanot et de Charcot semble fermée à de nouvelles investigations. Les cirrhoses constituent un des sujets les plus approfondis, les plus fouillés de la pathologie humaine.

Néanmoins, quand on regarde de près, un point reste en litige : la pathogénie et l'histogénèse des cirrhoses. Deux doctrines se trouvent en présence qui se disputent l'explication du processus cirrhotique : la doctrine interstitielle et la doctrine parenchymateuse.

Ce qui divise les défenseurs de ces conceptions pathogéniques, c'est l'importance à attribuer aux dégénérescences cellulaires dans le processus cirrhotique. Pour les partisans de la théorie interstitielle, ces dégénérescences cellulaires existent en effet ; seulement elles se développent secondairement. C'est la sclérose vas-

culaire qui débute, d'où bientôt gêne dans la circulation et troubles nutritifs qui se traduisent dans les cellules par une évolution de dégénérescence. La lésion parenchymateuse est donc secondaire à la cirrhose.

Pour les défenseurs de la théorie parenchymateuse, l'évolution serait différente. L'intoxication primitive fait dégénérer des groupes cellulaires, plus tard, le tissu conjonctif se montre dans cet îlot parenchymateux en voie d'atrophie, comme il se montre à l'occasion de toute nécrose parenchymateuse. Il se développe une cicatrice; cette cicatrice, c'est la cirrhose. La lésion parenchymateuse la précède donc et se trouve à l'origine de tout processus cirrhotique. Telle est la théorie parenchymateuse.

En somme, tout le pivot de discussion repose sur la date d'apparition de l'altération cellulaire. Les uns considèrent cette altération comme primitive, les autres, comme secondaire à la cirrhose. C'est la répétition de l'histoire pathogénique de beaucoup de scléroses viscérales. Sur tous ces sujets, l'obscurité reste grande, touchant la nature de l'élément anatomique, cellule ou tissu interstitiel qui est lésé le premier.

Pour éclaircir un tel problème, il est nécessaire de se pénétrer de l'importance de chacun des deux facteurs : lésion cellulaire et sclérose. Que nous apprennent à ce sujet l'expérimentation et l'anatomie pathologique ?

Toute cellule est un élément essentiellement plastique, subissant l'effet d'influences multiples dont les plus importantes sont les influences toxiques. L'empreinte de l'action toxique se dessine avec une précocité remar-

quable. Quelques minutes suffisent à A. Pettit pour provoquer de profondes altérations sur le rein de lapin à l'aide du sérum d'anguille. Cette même fragilité se retrouve quand il s'agit de cellules hépatiques. Il ne faut pas plus d'une heure pour que l'atteinte cellulaire se produise dans certaines expériences. Aussi, la lésion parenchymateuse apparaît-elle singulièrement précoce.

Cette fragilité parenchymateuse peut être opposée à la résistance interstitielle. Pour voir apparaître une réaction conjonctive, il faut attendre souvent plusieurs semaines d'une intoxication lente et continue. Si la lésion parenchymateuse est précoce, comme nous venons de le dire, la lésion interstitielle par contre survient très tard.

Cette conclusion nous fournit la période d'apparition des lésions, mais ne nous renseigne pas sur les liens qui les unissent l'une à l'autre. Il n'est pas aisé de démêler les relations qui les signalent, d'autant que pour obtenir ces deux types d'altération, il est classique de recourir à des intoxications massives, pour provoquer la lésion parenchymateuse, légères pour déterminer la lésion interstitielle. C'est donc l'une ou l'autre altération que l'on observe, ce n'est pas la succession de la première à la seconde. Or, c'est cette succession qu'il s'agissait de prendre sur le fait. Il fallait observer sur les mêmes animaux cette double évolution morbide. Il fallait en un mot, assister à la fois, à l'apparition de l'altération cellulaire et au développement consécutif de la sclérose. Les progrès de la chi-

rurgie expérimentale nous ont permis de réaliser ces conditions. Nous avons pu, grâce à des prises aseptiques et successives de foie, suivre de plus près que nos prédécesseurs l'évolution des divers temps de la cirrhose.

La parenchyme hépatique pas plus que le parenchyme rénal ou cardiaque, n'assiste indifférent à l'intoxication chronique, cause de la sclérose. Loin de là c'est la cellule hépatique qui souffre la première. M. le professeur A. Robin a, depuis longtemps, insisté sur ce fait. Nous avons étudié les caractères de cette lésion cellulaire, nous l'avons suivie dans son évolution au cours de diverses intoxications. La sclérose plus tardive est apparue comme une réponse à la lésion cellulaire, elle se développe suivant des processus différents. A la base de presque tous, la lésion parenchymateuse se retrouve comme la première empreinte du toxique.

La sclérose se développe particulièrement au voisinage des cellules primitivement altérées. Nous pouvons la considérer comme la manifestation d'un processus « de défense », sur lequel M. Chauffard a insisté depuis longtemps. Mais cette réaction défensive semble se manifester plus contre la cellule altérée que contre le toxique qui la lèse.

En effet, une cellule de dégénérescence tend à disparaître par une résorption progressive. Peut-on admettre que l'organisme assiste à cette destruction cellulaire à l'état de témoin inerte et sans subir une certaine répercussion ?

Les recherches modernes nous ont au contraire préparé à considérer toute résorption cellulaire comme

une source de poison. MM. Castaigne et Rathéry n'ont-ils pas démontré que la résorption de substance d'un rein déterminait dans l'autre parenchyme rénal des altérations dégénératives. La cellule en voie de résorption semble donc le point de départ de poisons.

Or, nous savons que l'organisme ne reste pas indifférent à une intoxication à point de départ cellulaire, il forme une substance nocive pour ces albumines ; c'est un *anticorps*.

Cette substance de réaction prend le nom de *cytolysine*.

A l'aide des procédés de Bordet et Gengou, nous avons pu dépister la présence de cet élément de réaction au cours de certaines cirrhoses en évolution.

L'anticorps formé ne demeure pas inactif : il réagit à son tour sur la cellule hépatique. En sorte qu'il se produit un véritable cercle vicieux analogue à ceux que la pathologie nous permet de découvrir dans nombre de processus généraux.

Ce processus nous explique comment une intoxication peut atteindre le foie durant une période variable.

La durée de cette atteinte se prolonge non seulement jusqu'à la disparition de la cause toxique mais jusqu'à la disparition des anticorps dans le sang.

De la prolongation des altérations cellulaires résulte l'apparition de la réaction scléreuse essentiellement chronique : la cirrhose.

Ces premières données abordées largement nous permettent tout de suite de comprendre quel riche tribut les études modernes sur les *cytolysines* et les *anticorps*

ont apporté à l'explication des processus cirrhotiques.

Cette vue générale, forcément un peu obscure dans le raccourci où nous la présentons, nous montre déjà que des relations intimes unissent la lésion parenchymateuse et la lésion interstitielle.

Dans l'évolution cirrhotique, ces connexions affectent une étroite intimité. Préciser ces rapports lésionnels, faire la part de l'intoxication et des réactions humorales dans le processus de sclérose hépatique, tel est notre but.

Nos expériences furent entreprises sous la haute direction de notre maître au Muséum, M. le D^r Auguste PETRIT. C'est lui qui nous conseilla l'étude des lésions de la cellule hépatique. La technique rigoureuse qu'il enseigne au Muséum, jointe à ses conseils éclairés et aux critiques méticuleuses qu'il voulut bien nous faire, nous a permis de mener à bien cette longue étude. Notre reconnaissance ne s'arrête pas à ce maître.

Dans les services et les laboratoires d'hôpital des D^{rs} HUCHARD, CÉTINGER, et CHAUFFARD, dans le laboratoire du professeur ALBERT ROBIN, nous avons continué les recherches commencées au Muséum. La bienveillance qu'ils nous ont témoignée, l'intérêt qu'ils ont bien voulu porter à la poursuite de nos expériences, ont été pour nous un stimulant singulièrement précieux. A tous, nous adressons l'expression de notre vive et respectueuse reconnaissance.

CHAPITRE PREMIER

THÉORIES PATHOGÉNIQUES DES CIRRHOSSES

Si multiples soient les théories qui se disputent l'explication du processus de cirrhose, toutes les opinions émises peuvent schématiquement se ranger en deux catégories : pour les unes, *la cirrhose est primitive* en tant que manifestation morbide, pour les autres, au contraire, il s'agit d'une lésion qui fut *parenchymateuse au début*. Donc deux théories, une de cirrhose *interstitielle*, l'autre de cirrhose *parenchymateuse*. Nous allons successivement étudier l'évolution historique de ces théories, et après que nous aurons parcouru les arguments que l'expérimentation apporte à chacune d'elles, une critique méticuleuse en sera faite.

Théorie classique du processus interstitiel.

Pendant une longue période depuis Laënnec jusqu'à Charcot, c'est, dans la pathogénie des cirrhoses, l'amas des hypothèses les plus contradictoires. Avec *Laënnec*, la cirrhose devient un produit néoplasique et hétéromor-

phe. Pour *Kiernan*, la cirrhose est rattachée à une hypertrophie du tissu conjonctif de la glande. *Carswell* complète la conception de *Kiernan* : la cirrhose consiste en une prolifération du tissu conjonctif interlobulaire qui en se rétractant comprime les acini et les atrophie. D'où la gêne de la circulation porte, les troubles de la circulation biliaire et l'atrophie de l'organe. Avec *Budd*, est introduite la notion de l'inflammation chronique du foie : « La cirrhose, dit *Budd*, est la conséquence d'une inflammation adhésive du tissu aréolaire au voisinage des petites branches de la veine porte. »

Hanot fait accomplir un grand progrès en décrivant la cirrhose biliaire. Mais il fallait arriver aux admirables leçons de *Charcot* sur les maladies de foie et des reins pour voir aborder largement l'explication du processus de cirrhose. « Anatomiquement, dit ce dernier, il s'agit d'une inflammation interstitielle ; le tissu conjonctif tend à se substituer aux éléments spécifiques de la glande. » Cette inflammation interstitielle se développe autour des canaux biliaires dans la maladie de *Hanot*, autour des veines portées dans la cirrhose de *Laënnec*, et peu à peu (surtout dans cette dernière) entraîne une atrophie progressive du foie.

Ailleurs, *Charcot* étend ses conceptions, il ne se contente pas du processus interstitiel, en distinguant une sclérose interstitielle et une sclérose parenchymateuse, il attribue à cette dernière un mode de développement particulier. La trabécule hépatique malade se transforme, selon lui, en une colonne d'éléments cubiques ressemblant à l'épithélium des canalicules biliaires inter-

lobulaires. Cette colonne s'entoure d'une couche conjonctive embryonnaire plus ou moins épaisse. En fin de compte, dans les lésions arrivées à leur degré maximum, on ne trouve presque plus que du tissu fibreux parcouru par quelques néocanalicules biliaires. C'était en somme admettre la précession de la lésion cellulaire. Le créateur de la doctrine de l'inflammation interstitielle se trouvait être un des précurseurs de la théorie parenchymateuse.

Après lui, suivent presque tous les auteurs classiques; seulement, ils s'en tiennent régulièrement à l'une des théories de Charcot : la théorie interstitielle, qu'ils développent sans hésitation. La sclérose périvasculaire, disent-ils, entraîne des troubles nutritifs dans les cellules nobles, favorise ainsi le développement d'un tissu conjonctif qui traduit la dystrophie des tissus. *La théorie interstitielle* s'associe bientôt à la *théorie dystrophique*. Le professeur *Tripier*, dans son récent traité d'anatomie pathologique, se pose comme un défenseur de cette théorie dystrophique.

L'étude anatomique permettait difficilement de saisir l'évolution dans le temps des lésions parenchymateuses et interstitielles. On recourut à l'expérimentation pour éclaircir ce côté obscur du problème. Malheureusement les expérimentateurs avaient pris à cœur, non de saisir l'évolution de la cirrhose mais simplement de la provoquer. Il s'agissait plus d'un renseignement étiologique que pathogénique. Aussi, voyons-nous cette expérimentation rester muette au sujet de l'évolution elle-même. On parle d'ilots conjonctifs en

formation, de tissus fibreux adultes, rarement un mot est réservé à l'état des lésions cellulaires.

Le professeur *Bouchard*, en injectant dans les veines du lapin du naphтол en suspension dans de l'eau, obtient des obstructions vasculaires, de la périphlébite et de la sclérose périlobulaire.

Strauss et *Bloch* recourent à l'intoxication alcoolique. En trois ou quatre mois, ils déterminent chez le lapin de l'infiltration embryonnaire sans sclérose vraie. Ils ajoutent : les cellules hépatiques ne sont altérées qu'au voisinage des espaces portes, soit par compression ou atrophie, soit par le fait de l'émigration leucocytaire. L'unanimité ne réunit pas tous les expérimentateurs.

MM. *Sabourin*, *Laffitte* échouent et n'obtiennent aucune cirrhose par l'alcool. Les difficultés stimulent les chercheurs.

Les expériences sont reprises avec les substances les plus variées : *Pilliet* à l'aide d'injection parenchymateuse de nitrate d'argent ; *M. Laffitte* à l'aide du plomb ; *M. Lancereaux* à l'aide de sulfate acide de potasse ; *M. Boix* à l'aide des acides de fermentation : acide butyrique, acide lactique, acide valérianique, et surtout acide acétique ; *M. Claude* à l'aide des toxines diphtériques, colibacillaires, streptococciques, staphylococciques ; *Charrin* à l'aide de la pyocyanine.

Tous ces auteurs reproduisent des cirrhoses expérimentales. Leur succès est constant et leur opinion identique. Tous sont plus au moins partisans de l'inflam-

mation chronique interstitielle. La conclusion dépassait les déductions autorisées.

Leurs expériences ne justifient pas une interprétation pathogénique. Ceci pour deux raisons : tout d'abord, leur procédé d'expérimentation est insuffisant. Il consiste dans la mise en expérience d'un animal ; au bout d'un certain temps d'expérience, l'animal est sacrifié et les lésions hépatiques font l'objet d'une étude histologique. Dans de telles conditions l'examen de son foie ne peut pas plus renseigner que celui d'une cirrhose humaine sur l'évolution de la cirrhose puisqu'il montre *non une évolution lésionnelle, mais la lésion constituée*.

La deuxième raison est d'ordre différent : l'animal choisi prête à la critique. Tous ces auteurs *expérimentent sur le lapin ; spontanément cet animal est souvent atteint d'angiocholite, il peut même présenter des lésions de cirrhose*. Comment savoir en procédant de la sorte si la cirrhose date de notre intoxication ou la précédait ? Si la cirrhose est ancienne, on comprend de plus que beaucoup des lésions cellulaires se soient déjà réparées.

L'expérimentation sur le lapin est donc un sujet d'erreur. Dans nos expériences, nous l'avons écarté le plus possible, nous n'avons admis que des animaux, chez qui, une laparatomie préalable et un examen histologique du foie permettaient d'affirmer l'intégrité du parenchyme.

Ces deux causes d'erreur nous éclairent sur l'insuffisance de ces recherches expérimentales ; elles ne suf-

fisent pas pour étayer l'échafaudage histogénétique de la sclérose uniquement interstitielle et périvasculaire.

Théorie du processus parenchymateux.

L'origine parenchymateuse, dont *Charcot* et *Wickham Legg* (cité par *Hamilton*) avaient soupçonné l'existence, rencontre peu d'adeptes en France et recrute surtout ses partisans en Angleterre et en Allemagne.

En France, c'est *Hanot* qui, incidemment, entrevoit l'importance de la lésion cellulaire : « La sclérose, dit-il, nous a paru subordonnée aux altérations des canalicules biliaires, soit primitives, soit consécutives à la lithiasse. » Pour cet auteur, la cirrhose biliaire est une cirrhose « épithéliale », contrairement à la cirrhose veineuse qui est une cirrhose interstitielle. Toute différente apparaît la conception de *Kelsch* et *Wannebroucq* ; à leur jugement, la cellule hépatique malade est capable de revenir à l'état embryonnaire et de se transformer ensuite en cellules conjonctives. *Hamilton* est du même avis. Il considère cette transformation possible sous l'effet d'une intoxication. Ajoutons que ces auteurs sont les seuls à admettre l'hypothèse d'une telle transformation cellulaire ; celle-ci, en effet, va à l'encontre des données histologiques et ne s'appuie sur aucun fait précis.

C'est en Allemagne que la doctrine parenchymateuse prend largement son essor. *Ackermann* et après lui son élève *Hartung* se font les champions de cette cause. Le

processus, disent-ils, débute par la dégénérescence granuleuse ou grasseuse des cellules périphériques de l'acinus. La nécrose de ces éléments détermine une irritation inflammatoire aboutissant à la formation de bourgeons vasculaires. Autour de ces jeunes vaisseaux s'organise le tissu conjonctif inflammatoire.

Strümpell, *Weigert* se rangent à cette opinion et admettent la nécessité d'une lésion cellulaire au début de tout processus cirrhotique, et, si *Kretz* montre qu'en même temps que se développe la bande fibreuse, certains ilots de substance hépatique subissent une hypertrophie, c'est que cette régénération vient compenser l'altération cellulaire, cause de la cirrhose.

M. *De Grandmaison*, dans sa thèse, se classe de même parmi les défenseurs de la théorie parenchymateuse, « la cellule hépatique en s'atrophiant laisse autour d'elle un vide qui vient combler le tissu conjonctif cicatriciel. »

L'expérimentation devait apporter quelques renseignements utiles en faveur de l'origine parenchymateuse : mais les résultats apparaissent tout d'abord d'une complexité déconcertante. Les ligatures du cholédoque pratiquées par *Litten*, *Belloussow*, *Georg Joannovicz*, *Nasse*, *Steinhans*, *Siegenbeek van Heuckelom*, *N. Jagic*, entraînent, comme l'avaient remarqué *Charcot* et *Gombault*, des cirrhoses péri-biliaires ; les auteurs allemands insistent sur l'atrophie cellulaire, qui précède l'apparition du tissu scléreux.

La ligature de l'artère hépatique, qui n'avait donné aucune lésion cirrhotique mais des lésions cellulaires, entre les mains de *Cohnheim* et *Litten* s'est mon-

trée plus cirrhogène dans les expériences de *Janson*.

Les injections locales de produits caustiques tel que l'acide phénique (*de Josselin de Jong*) donnent non pas des cirrhoses, mais une véritable cicatrice à la suite d'un foyer de nécrose cellulaire.

Les intoxications générales paraissent plus actives. Entre les mains de *Wegner* et *Aufrecht*, nous voyons les injections d'huile phosphorée donner une cirrhose périportale avec stéatose des cellules périphériques.

Par l'intoxication arsenicale, *Ziegler* et *Obolonsky*, *de Josselin de Jong*, mettent en évidence la précession de la lésion parenchymateuse sur la lésion interstitielle. De même *Wells* signale la même évolution dans les lésions tenues après injection intraveineuse de peptone.

Mertens, à l'aide du chloroforme à dose progressive, insiste sur la même corrélation qui existe entre les deux grandes lésions interstitielle et parenchymateuse. Ces expériences paraissent une évidente démonstration de cette pathogénie.

D'autres expériences viennent encore à l'appui de cette manière de voir.

Une nouvelle preuve de la précession des lésions parenchymateuses dans les cirrhoses expérimentales nous est fournie, en effet, par *M. Fischler*. Cet auteur s'appuie pour affirmer leur existence sur l'apparition précoce des symptômes évidents d'insuffisance hépatique. Il recueille, à l'aide d'une fistule biliaire, la bile de chiens intoxiqués au phosphore et à un mélange d'alcool éthylique et amylique ; dans cette bile, il recherche ensuite l'urobiline et l'urobilinogène. Ces substances ne

se montrent qu'à l'occasion d'une poussée de dégénérescence hépatique, et, comme elles apparaissent au début de l'intoxication et se prolonge durant toute l'évolution toxique chez des animaux qui, à l'autopsie, présentent des lésions évidentes de cirrhose, M. Fischler en conclut que l'urobiline biliaire traduit la dégénérescence hépatique du début de la cirrhose. La cirrhose toxique évolue ainsi comme un processus primitivement parenchymateux.

Critique. — Il n'est pas d'opinion pathogénique à l'abri de toute critique. La théorie parenchymateuse n'échappe pas à la règle. Seulement les objections qu'on lui oppose ne sont pas toujours bien fondées. M. Boix lui reproche de ne pas tenir compte de l'absence de lésions cellulaires dans certaines cirrhoses, comme l'ont constaté Cornil et Hanot. Cela est-il bien sûr ? Cette absence de lésion cellulaire vient probablement de l'insuffisance de l'investigation. Ces auteurs connaissaient mal la cellule hépatique normale, leurs fixations histologiques rétractaient fortement les pièces et déterminaient sur un foie normal une condensation granuleuse. Ignorant la structure claire normale, tout ce qui était granuleux était, pour eux, normal ; de là l'erreur qui persiste dans beaucoup des travaux modernes et qui a conduit les uns et les autres à affirmer l'intégrité de la cellule au début des cirrhoses.

Autre critique : M. Boix reproche à cette théorie de ne pas tenir compte de l'absence de lésion épithéliale au début de certaines proliférations péribiliaries. Cet argument, nous le verrons plus loin, cède devant l'évi-

dence des réalités objectives. Toujours la lésion parenchymateuse est précoce dans les scléroses péribiliaires.

MM. *Gilbert* et *Surmont* se montrent éclectiques. Selon eux, les théories parenchymateuse et interstitielle ne peuvent plus être soutenues. Une théorie mixte leur paraît plus sage. Leurs arguments sont autant de critiques des deux théories :

a). — Preuves anatomiques : « dans toutes les cirrhoses coexistent lésions trabéculaires et lésions conjonctives. »

« Dans aucune forme de cirrhose, il n'y a de rapport direct ou constant entre les lésions glandulaires et interstitielles. »

b). — Preuves expérimentales : « dans toutes les cirrhoses produites, on remarque dès les premiers jours et en même temps, les altérations interstitielles et les lésions épithéliales. »

Les preuves anatomiques sont, à vrai dire, sans grande valeur. Constater la coexistence des deux lésions ne suffit pas pour faire rejeter toute relation de cause à effet entre elles. C'est un argument qui ne retire aucune force aux doctrines classiques. Le dernier argument s'appuie par contre sur une erreur. La lésion interstitielle est exceptionnellement aussi précoce que la lésion parenchymateuse : nous aurons l'occasion de le démontrer longuement.

Théorie mixte.

Si les arguments de MM. *Gilbert* et *Surmont*, opposés aux théories classiques se montrent insuffisants pour

faire rejeter toute idée d'origine parenchymateuse, la conception mixte de la pathogénie des cirrhoses, que proposent ces auteurs, satisfait l'esprit. Charcot et Hanot avaient déjà compris que concevoir des cirrhoses toujours suivant un même type pathogénique, c'était s'exposer à des erreurs grossières. *Hanot* avait admirablement distingué le processus périveineux de la cirrhose biveineuse des processus péricellulaires de la cirrhose biliaire, l'une évoluait suivant le type interstitiel, l'autre suivant le type épithélial.

Cette opinion de Hanot est adoptée par M. *Chauffard* et par MM. *Gilbert* et *Surmont*.

En Allemagne, *Ziegler* se montre encore plus éclectique. Les agents cirrhogènes agissent pour lui de deux façons : en détruisant l'épithélium hépatique, ou en lésant les parois vasculaires. Dans le premier cas, après la destruction parenchymateuse, se produit une migration de cellules conjonctives et l'apparition de vaisseaux de néoformation ; ces derniers aident à la constitution d'une véritable cicatrice fibreuse, c'est en somme une cirrhose cicatricielle. Par contre, dans le deuxième cas, les parois vasculaires sont lésées les premières, il en résulte des troubles de la nutrition, puis des processus de dégénération cellulaire, le tissu conjonctif vient combler le vide produit par ces dégénérescences. C'est une cirrhose vasculaire et dystrophique.

Les progrès de la technique expérimentale ont permis d'étudier cette question en écartant, le plus possible, les causes d'erreurs. Nous avons ainsi mis en évidence l'existence de lésions cellulaires précoces, pas-

sagères, se répétant à chaque phase d'intoxication, jusqu'à l'apparition du tissu scléreux. Ce tissu scléreux se montre autour des vaisseaux et des canaux biliaires, il se développe autour des cellules, ou encore à la suite de destruction cellulaire, d'où les processus *vasculaires, biliaires, péricellulaires* et *cicatricielles*. Suivant le type des cirrhoses, les processus d'ordres divers prédominent, il n'y a pas des cirrhoses *interstitielles et parenchymateuses*, il y a des cirrhoses *plus ou moins interstitielles* et *plus ou moins parenchymateuses*. Nous dirons plus, l'évolution des cirrhoses traverse des moments où la sclérose est plus ou moins interstitielle ou plus ou moins parenchymateuse. Souvent ces lésions coexistent. Elles retentissent les unes sur les autres et si la lésion cellulaire est la première, elle s'aggrave plus tard après la formation du tissu de cirrhose. Tout ceci démontre bien ce que M. Chauffard a écrit dans le *Traité de médecine* : « *L'étude des cirrhoses du foie nous apporte une nouvelle preuve de la grande loi formulée par Bouchard, que les processus pathogéniques sont rarement simples et toujours associés plutôt qu'isolés et indépendants.* »

L'importance de la réaction parenchymateuse à l'origine de toute cirrhose nécessite donc une étude approfondie. Il n'est pas possible de séparer la réaction parenchymateuse de la réaction interstitielle. « Lésions diffuses subaiguës, lésions de dégénérescence partielle ou totale, lésions de cirrhose lente, tous ces complexes lésionnels ne doivent donc pas être isolés les uns des autres par des séparations retranchées, et il semble

plus juste de les coordonner dans une synthèse générale, de chercher quels sont les facteurs qui les font varier dans leur degré et leurs rapports réciproques » (Chauffard).

CHAPITRE II

LA CELLULE HÉPATIQUE

Avant d'exposer les différents caractères histologiques de la cellule hépatique, il convient de résumer rapidement les principaux travaux, qui ont permis d'en définir la structure intime. Nombreux sont les travaux élaborés sur ce sujet, nombreuses et différentes aussi les conclusions auxquelles ils aboutissent.

Historique

Dans une note de HENLE, nous voyons rapporter ce qui suit :
« Purkinje a parlé le premier des vésicules du foie dans le Congrès scientifique de Prague (*Bericht*, 1838, p. 174) ; sans avoir connaissance de sa découverte, je les découvris en 1838 (*Journal de Hufeland*, 1838, mai, p. 8). De leur côté, Dujardin et Verger observent que les lobules du foie sont composés de corpuscules ovales, rangés en lignes droites, de la surface vers le milieu, formés d'une substance coagulable et mêlés avec des corpuscules oléagineux. Hallmann (*De cirrosi hepatis*, 1839, p. 22) évalue leur diamètre moyen, d'après 46 mesures, à 0,0078 ligne ; les extrêmes étaient 0,0055 et 0,0139. »

La cellule hépatique était donc nettement décrite en 1840. A partir de cette époque, les travailleurs affluent, et les descriptions abondent, presque toutes les mêmes, presque toutes copiées sur la magistrale étude de Henle.

C'est, quelques années plus tard (1845), HUSCHKE qui nous présente une cellule hépatique avec les mêmes dimensions et la même structure. Un point cependant signale la description de cet auteur ; frappé de la coloration verte de certaines vacuoles cellulaires, après l'adjonction d'acide nitrique, il conclue à l'origine intracellulaire des canalicules biliaires : « Les cellules, elles-mêmes, principalement leurs noyaux, sont donc... des acini proprement dits. »

KOELLIKER (1856) insiste sur la nature des substances granuleuses intracellulaires, il signale l'abondance des granulations graisseuses et des « granules colorés » qu'il rapproche des pigments biliaires.

Dans les traités d'histologie de CORNIL ET RANVIER (1869), de MOREL (1874), de CRUVEILHIER ET MARC SÉE (1874) et de FREY (1874) la même description de la cellule hépatique se retrouve sans grandes modifications, et avec peu d'amélioration.

Avec PFLUGER ET KUPFFER (1873), l'étude de la cellule hépatique se trouve plus approfondie et l'amélioration des techniques se manifeste bientôt par une connaissance plus large et plus précise de la structure cytologique.

Pour PFLUGER, il existe au niveau de la cellule hépatique une structure fibrillaire particulière que l'auteur attribue à la pénétration des fibrilles nerveuses à l'intérieur de la cellule.

Avec KUPFFER (1873) nous voyons pour la première fois distinguer dans la cellule hépatique de la grenouille pendant l'hibernation une substance claire : le paraplasma, à l'intérieur de laquelle se trouve une série de grains ou de filaments, le protoplasma.

Cette distinction entre deux substances fondamentales s'affirme dans les travaux ultérieurs de KAYSER (1879), de LANGLEY (1882), de HEIDENHAIN (1883) et d'AFANASSIEW (1883).

RANVIER (1885) recourt à la fixation des éléments par l'acide osmique. La description ne diffère pas sensiblement des descriptions antérieures. La cellule est formée d'une substance hyaline et d'un réticulum très délicat avec des granulations aux points nodaux. La réaction rouge brune du glycogène n'est donnée que par la substance hyaline contenue dans les mailles. Dans deux mémoires, W. FLEMMING confirme les recherches de Kupffer et de Ranvier.

Chez les pigeons et les grenouilles, LAHOUSSE (1887) observe sur la cellule hépatique à l'état de jeûne, un réticulum protoplasmique à mailles irrégulières occupées par des granulations protéiques.

ALTMANN (1889) retrouve dans la cellule hépatique les granulations fuchsinophiles, dont il a fait la base de sa théorie des bioblastes. Chacune de ces particules en suspension dans la substance hyaline est le bioblaste, c'est-à-dire la particule vivante réduite à sa portion congrue. Cette théorie bioblastique est intéressante; seulement, elle nous semble en partie s'appuyer sur artifice de préparation. Nous aurons l'occasion de démontrer que le fixateur employé par Altmann présente de graves inconvénients, et que l'extrême rétraction du protoplasma fixé de cette façon est souvent cause de la disparition du fin réticulum si bien décrit par Ranvier.

L'attention de Browicz est attirée, moins sur la conformation cellulaire en général que vers la disposition des canalicules intracellulaires sur lesquels nous aurons à revenir (1897). Les grains et les vacuoles de Kupffer ne seraient pour lui que les points nodaux des capillaires biliaires intracytoplasmiques.

Avec SCHLATER (1897) l'histologie fine de la cellule hépatique entre dans sa phase de complet développement. Le corps cellulaire est fragmenté par le réseau protoplasmique en une série de nodules et de vacuoles. Ces vacuoles paraissent vides, et cependant, elles contiennent de nombreuses granulations fuchsinophiles, quand on a recours à une technique spéciale. Les trabécules, elles-mêmes, contiennent des microsomes de deux types:

les uns volumineux qui se colorent par l'éosine, ce sont les corps oxyplasmatiques, les autres plus petits, se colorent par la vésuvine, ce sont les corps achromatiques. A l'intérieur du noyau, il décrit le réseau de linine, deux caryosomes oxychromatiques au centre, et un plasmosome basichromatique à la périphérie.

M. le professeur RENAULT, (1899) dans une description magistrale, insiste sur la finesse de la structure cellulaire. « Le noyau est arrondi, vésiculeux.... De son pourtour rayonnent des travées protoplasmiques délicates, interceptant par leurs contours des mailles aux points nodaux desquelles sont des granulations proteïques. »

THÉOHARI (1900) compare l'action des divers fixateurs : Fleming, sublimé acétique et formol. Il compare la structure du foie de cobaye, de lapin et de chien, il admet aussi l'existence d'une charpente cytoplasmique, un réseau à mailles fines entourant le noyau. A chaque point nodal de ce réticulum existe une fine granulation, tandis que dans ce spongioplasma est répandu une substance hyaline, homogène : l'hyaloplasma (1).

Avant d'exposer l'aspect normal de la cellule hépatique, nous tenons à décrire à fond la technique employée. En histologie, la technique doit se trouver à la base de toute description.

Technique histologique.

Nous n'avons accordé aucune confiance à l'examen des frottis des cellules fraîches écrasées sous une lamelle. Voici pourquoi : tout frottis expose à des causes d'erreur, en arrachant la cellule hépatique du contact des cellules voisines, on détruit des connexions

1. Nous avons réduit cet historique et l'étude qui suit aux éléments les plus succincts, nous réservant de revenir ultérieurement sur ce sujet.

importantes ; la cellule, essentiellement élastique, perd sa forme, ses dimensions normales, elle se ratatine, devient granuleuse par suite d'une véritable coagulation spontanée (Renaut). Ce n'est pas tout. Pour être montée sous lamelle, elle est placée dans une substance difficilement isotonique, des échanges se produisent à travers la membrane cytoplasmique, d'où gonflement ou rétraction.

L'examen logique de la cellule hépatique ne va donc pas sans la nécessité d'une inclusion. Qui dit inclusion dit fixation, qui dit fixation dit artifices de préparation, aussi insisterons-nous sur la distinction des bons fixateurs.

Prise de substance. — Il est essentiel pour faciliter la fixation des éléments cellulaires de recueillir de fines particules de substance, Un rasoir fraîchement repassé enlève des tranches les plus minces possibles ; ces tranches, recueillies tangentiellement à la surface convexe du foie, sont portées sur un morceau de liège sec et uni, le rasoir divise cette tranche en petits carrés d'un millimètre de côté. Ces petits blocs de substance hépatique prélevés sur fil de platine, en évitant tout écrasement, sont portés ensuite dans le fixateur. Durant cette manipulation, il est nécessaire d'agir à l'abri de toute souillure et de tout contact avec de l'eau, celle-ci, en effet, peut suffire quelquefois pour modifier rapidement la morphologie des cellules en altérant l'équilibre osmotique.

Fixation. — Nous avons employé divers fixateurs : le formol à 10 0/0, le formol acétique, le mélange de Bouin,

le sublimé acétique, le mélange de Zenker, l'alcool, les mélanges de Sauer, d'Altmann, de Flemming, le liquide J. de Laguesse, enfin le Lindsay-Johnson. C'est à ce dernier que nous avons donné la préférence, il nous a paru réaliser les meilleurs résultats. Les autres fixateurs présentent par contre des inconvénients qui autorisent ce choix pour le Lindsay.

Ainsi l'alcool, le mélange de Sauer, les fixateurs au sublimé comme le Zenker, les fixateurs au formol comme le Bouin, exposent aux mêmes artifices de préparation. Ils rétractent les cellules hépatiques, rendent ainsi plus évidents les capillaires intercellulaires où nagent quelques globules rouges mal fixés; de ce fait, par suite de la rétraction et de la condensation, la cellule hépatique prend un aspect granuleux et souvent uniforme. Il est cependant possible d'obvier à cet inconvénient en laissant les fragments hépatiques seulement quelques heures dans les fixateurs. Le mélange d'Altmann, dont nous trouvons la formule dans les leçons d'Henneguy, engendre les mêmes altérations. Il rétracte considérablement les cellules au point que les espaces libres deviennent considérables; les cellules prennent alors une configuration granuleuse uniformément répartie.

Les fixateurs osmiques offrent sur toutes ces substances de grands avantages. Ils fixent brutalement la cellule dans ses dimensions premières sans la rétracter, les capillaires ne contiennent que la place des globules rouges admirablement conservés. Les noyaux, les karyokinèses deviennent d'une remarquable netteté. Ces fixateurs rétractent peu, fixent énergiquement et rapide-

ment. Leur emploi n'est cependant pas à l'abri de toute surprise, ces fixateurs présentent aussi des inconvénients. Ils pénètrent mal dans les pièces et nécessitent des petites dimensions aux objets à fixer. Les coupes seront limitées à de faibles étendues. Il y a moyen d'éviter cette insuffisance de l'investigation histologique, en fixant d'autre part de grandes pièces minces dans le formol acétique ou le formol salé, de façon à pouvoir étudier non les altérations cellulaires, mais l'étendue et la répartition des lésions. Autre inconvénient, les cellules les plus superficielles d'une pièce sont quelquefois rétractées et granuleuses même normalement, aussi n'avons-nous considéré comme importantes que les dégénérescences granuleuses plus centrales.

De tous les mélanges osmiques, le meilleur pour fixer la cellule hépatique est le liquide de Lindsay-Johnson. C'est lui, qui donne à la fois les plus belles structures cellulaires et les plus fines charpentes nucléaires. Nous avons avantageusement doublé les doses d'acide osmique de ce mélange. Voici la formule que nous avons couramment employée :

Bichromate de potasse à 2,5 0/0.	70 c. c.
Acide osmique à 1 0/0.	20 —
Bichlorure de platine à 1 0/0.	15 —
Acide acétique cristallisé	5 —

Les pièces étaient fixées de douze à vingt-quatre heures. Il n'y a pas d'inconvénient à les laisser séjourner plus longtemps dans le fixateur; en comparant en effet les pièces fixées par deux heures de fixation et celles

fixées par vingt-quatre heures, la rétraction ne nous a pas paru plus accentuée.

Après la fixation, lavage de douze heures à l'eau courante. Ensuite, conservation des pièces dans l'alcool à 90°.

Inclusion. — L'inclusion a toujours été rapide. Voici, l'énoncé de la technique employée :

1° Alcool absolu.	1	heure
2° Alcool absolu. Xylol.	1/2	—
3° Xylol.	1/2	—
4° Xylol. Paraffine 50°.	1/2	—
5° Paraffine 50°	1	—

Les inclusions sont ainsi obtenues et coulées en trois heures et demie ; jamais ces inclusions ne nous ont paru imparfaites, le temps était suffisant pour la pénétration de la paraffine.

Après débit au microtome au 1/300 de millimètre ou au 1/400, les rubans étaient collés à la gélatine bichromatée.

Coloration. — Notre coloration courante fut la coloration nucléaire au rouge de Magenta, et cytoplasmique au mélange : acide picrique, indigo-carmin de Cajal, ou au mélange de Benda (violet-acide, vert lumière en solution alcoolique). La safranine est aussi un excellent colorant nucléaire.

Par contre, nous avons rejeté pour l'étude des structures cellulaires l'hématéine ou l'hématoxyline prenant mal sur des pièces fixées aux mélanges osmiques et l'éosine colorant protoplasmique trop vigoureux.

Les colorations au Magenta, Cajal ou Benda nous permettent en outre de nous rendre compte facilement des acidophilies relatives ou basophilies relatives des éléments de la cellule. Le Magenta représente la teinture basique, le Cajal ou le Benda la teinture acide.

Morphologie

Ainsi fixées et colorées, les cellules hépatiques affectent une forme polyédrique, les angles sont arrondis et correspondent souvent à des interstices capillaires. Elles mesurent de 15 à 20 μ . chez l'homme ; leur structure offre normalement une série de caractères généraux qui servent de base à l'étude des lésions dégénératives. Ces caractères nous allons les résumer dans l'étude du cytoplasma et dans l'étude du noyau.

Cytoplasma. — Comme tous les histologistes l'admettent actuellement, le cytoplasma des cellules hépatiques nous est apparu comme formé de deux substances : une substance incolore (1) dissoute probablement dans la manipulation et une substance granuleuse et fibrillaire, la charpente ou spongioplasma.

La paroi de la cellule est formée par une condensation linéaire de ce spongioplasma. Accolés à cette paroi, sont appendus des petits amas granuleux légèrement

1. Cette substance, incolore avec la technique courante que nous avons indiquée, peut se présenter sous la forme de fines granulations fuchsino-philés dans les préparations fixées et colorées par la méthode d'Altmann. Ces granulations constituent les bioblastes.

acidophiles, certains ont l'aspect de très petites vacuoles. De ces amas granuleux excessivement irréguliers de structure comme de siège partent quelques fines fibrilles très ténues, semées elles-mêmes de petites granu-



FIG. 1. — Foie de *Protée*.

a) Cellule à pigment.

b) Cellule claire avec vésicules graisseuses,

lations acidophiles, ou formées par la juxtaposition d'une série linéaire de points granuleux. Ces fibrilles segmentent l'espace qui sépare le noyau de la paroi cellulaire, dessinent un fin réticulum très lâche n'empêchant pas la cellule de paraître claire d'aspect. Lorsque les fibrilles du réticulum arrivent jusqu'au noyau, elles aboutissent à des petits amas granuleux adossés à la membrane nucléaire. Ces petites masses granuleuses

nous ont toujours paru faiblement acidophiles à l'aide des techniques que nous avons employées, elles se colorent en vert par le mélange picro-indigo-carmin et en bleu par le mélange de Benda. Nous n'avons pas poussé l'analyse jusqu'au point atteint par *Schlater*; cet auteur, en effet, distingue parmi ces granulations des corps oxyplasmatiques et des corps achromatiques.

En somme, quelques granulations, un réticulum très fin semé lui-même de granulations, le tout disposé sans condensation aucune, tel est l'aspect du cytoplasma normal de la cellule hépatique. *La cellule hépatique est donc normalement une cellule claire.* Nous n'avons jamais retrouvé trace d'ergastoplasma, ni de formations de dérivation nucléaire dans le cytoplasma.

La seule irrégularité à signaler dans l'ensemble des structures cytoplasmiques consiste dans une très légère condensation granuleuse des cellules avoisinant l'espace porte, tandis que les cellules du centre du lobule semblent plus claires. Normalement, le cytoplasma contient rarement de la graisse. Lorsqu'elle existe elle va siéger dans les mailles du cytoplasma sous la forme de petits points colorés en noir par l'osmium ou de petites vacuoles noirâtres, si le fixateur a bien pénétré dans la pièce.

Noyau. — Toute cellule hépatique possède un noyau (Renaud). Si certaines coupes montrent des cellules anucléées (Asp), c'est que le noyau se trouve au-dessus ou au-dessous de l'endroit où a porté le rasoir. Ce noyau est normalement central entouré souvent d'une légère condensation du réticulum de la charpente cytoplasmique.

Il est sphérique et mesure de 7 à 8 μ . de diamètre. Certaines cellules possèdent un double noyau. C'est une erreur de croire, comme le fait *Koutchouk*, que la présence de ces cellules binucléées est synonyme d'intoxication du parenchyme hépatique. A l'état normal le nombre de ces cellules binucléées est parfois considérable, nous ne croyons pas que des numérations comparatives sur des coupes différentes permettent de conclure à la plus grande fréquence des cellules binucléées, ce n'est pas un procédé d'une grande exactitude scientifique. Quoi qu'il en soit, le noyau constitue un élément important dans la cellule. Il est nécessaire pour la vie cellulaire, toute lésion, qui l'altérera profondément, tue de ce fait la cellule hépatique. Aussi convient-il de définir son type normal avant d'observer ses modifications.

Il siège presque toujours au centre du cytoplasma. Il est formé de deux substances: un suc nucléaire homogène légèrement basophile et une charpente de chromatine. Dans cette charpente, la paroi du noyau constitue un élément important, elle affecte normalement un aspect régulièrement arrondi. Sa basophilie n'est pas très prononcée et son épaisseur est souvent celle d'un simple trait. Dans l'intérieur du noyau se voient de nombreux grains basophiles de dimensions variables, de basophilie variable et disposés sur plusieurs plans. Ces grains sont les caryosomes. *Théohari* insiste particulièrement sur le grand nombre des caryosomes de la cellule hépatique. Ces caryosomes sont souvent unis par un fin filament moins nettement basophile, le réseau de linine.

Enfin, parmi ces caryosomes se voit un *corpuscule* plus volumineux, moins fortement basophile, quelquefois légèrement acidophile, c'est le nucléole du noyau. Telle est la structure normale du noyau de la cellule hépatique.

Telle est la structure d'une cellule hépatique normale, en dehors de toute altération, en dehors de toute modification physiologique puisque nous avons pris comme type cellulaire des cellules recueillies chez des animaux à jeun depuis vingt-quatre heures.

Malgré que nos examens aient toujours porté sur des animaux à jeun, nous tenons à prendre connaissance des modifications de structure que les auteurs classiques ont signalées au niveau de la cellule hépatique durant son fonctionnement physiologique.

Modifications physiologiques.

Avant d'interpréter ces modifications physiologiques, nous devons étudier des éléments spéciaux de la cellule qui jouent un rôle important dans cette sécrétion, nous voulons parler des canalicules intracellulaires.

HUSCHKE (1845) considère le premier la cellule hépatique comme un acinus; elle est creusée d'une cavité où s'accumulent les produits de sécrétion. Puis, successivement PFLUGER, KUPFFER, (1878), POPOFF (1880) et PFEIFFER (1883), décrivent un réseau intracellulaire qui rayonne en convergeant vers le canalicule biliaire. Ce réseau porte sur son trajet de véritables petites dilatations ou vacuoles de sécrétion.

Dans BROWICZ (1897), cette opinion trouve un ardent défen-

seur. Il décrit sur le chien et sur l'homme un réseau périnucléaire qui communique avec les espaces biliaires péricellulaires.

A mesure que les techniques se perfectionnaient, on abandonnait les injections intrabiliaires ; la méthode de Chrzanczewsky (injection vitale dans la circulation sanguine de sulfindigotate de soude, qui s'élimine ensuite par les voies biliaires qu'il colore) parut insuffisante. Actuellement, on a recours à la méthode des imprégnations au chromate d'argent (méthode de Golgi-Cajal). Les recherches de GEBERG, puis de KULJABKO ont montré qu'on avait exagéré l'étendue des canalicules intracellulaires, dont beaucoup n'étaient que des « artefacts ». Ce que l'on voit normalement, ce sont des petites cavités ovoïdes appendues à un petit pédicule filiforme. Le nombre et la position de ces cavités varie. Or, ce sont des éléments importants de l'excrétion cellulaire, l'étude du fonctionnement physiologique de la cellule nous le démontre.

KAYSER ET HEIDENHAIN (1879-1883) ont étudié sur le chien la modification de la cellule durant son fonctionnement. A jeun, la cellule hépatique serait granuleuse. Ce n'est que douze heures après la digestion que ses modifications atteignent leur apogée, de grosses granulations bourrent la cellule, ce sont des boules de glycogène. D'autre part, il se fait à ce moment une accumulation de produits biliaires vers un pôle de la cellule, ces produits s'amassent dans des fines vésicules qui s'évacuent dans les canaux biliaires. L'aspect des petites boules appendues à un fil retrouvé sur les préparations imprégnées à l'Argent, dessine la figure de ces vésicules en train de s'évacuer. Ces modifications cytologiques conservent néanmoins une délicatesse extrême. Les changements de structure ne sont jamais aussi nets et aussi visibles que Heidenhain paraît le croire. Aussi, comprend-on que MM. GILBERT ET JOMIER (1907) qui ont soigneusement étudié la structure de la cellule hépatique aux divers temps de la digestion et dans les divers régimes, écrivent : « L'étude histologique du foie ne nous a permis de saisir aucune différence appréciable de sa structure, enclaves graisseuses et glycogéniques mises

à part, en rapport avec les diverses phases de la digestion et les divers régimes. »

Aussi est-il possible de comparer les structures histologiques des cellules ; la digestion n'influe pas grandement sur leur structure, les canaux intracellulaires demandent pour être dépistés des techniques spéciales. Recueillant nos parcelles de foie dans les mêmes conditions physiologiques (jeûne de 24 heures), utilisant toujours la même technique, toujours aussi rigoureuse, il nous a été possible de comparer nos lésions à l'abri de toute cause d'erreur importante.

Reste à savoir, si les structures cellulaires varient suivant l'espèce animale. Si la comparaison peut de la sorte se faire de l'animal à l'homme, et si dans cette comparaison ne réside pas une dernière cause d'erreurs.

*Histologie comparée chez les batraciens
et les mammifères.*

Nous avons eu l'occasion d'étudier cette morphologie cellulaire chez quelques animaux. Loin de nous, la prétention de faire une étude complète d'histologie comparée. Nous voulons simplement exposer les quelques constatations, qu'il nous a été permis de faire chez certains types de Batraciens et de Mammifères.

Chez la Protée (*Proteus Anguineus*), il existe deux types de cellules hépatiques ; les unes sont surchargées de pigments en boules arrondies, les autres, par con-

tre, ont un aspect clair et leur cytoplasma apparaît très finement réticulé.

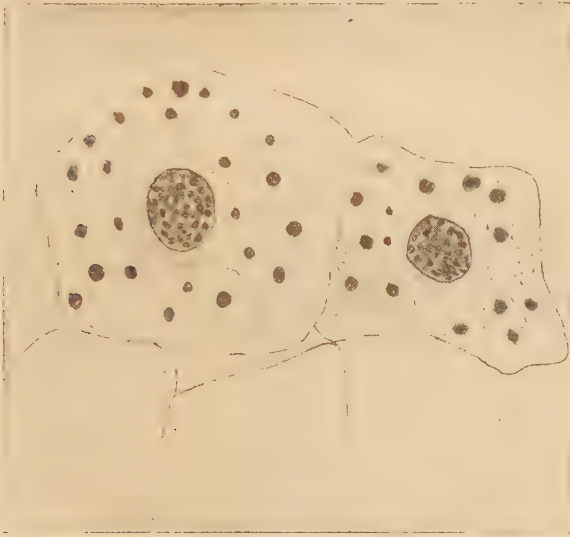


FIG. 2. — Cellules hépatiques d'*axolotl*.
Gross : 960 diamètres.

Chez d'autres batraciens, l'*axolotl* (*Amblystoma mexicanum*), la Salamandre (*Salamandra maculosa*) les cellules hépatiques mesurent de grandes dimensions, et, si constamment leur cytoplasma prend une disposition légèrement granuleuse, si par endroit on est frappé de l'abondance de petites boules graisseuses, elles n'en paraissent pas moins des cellules claires à protoplasma ajouré.

Chez la grenouille (*Rana esculenta*) la cellule hépatique conserve le même aspect clair ; seulement, au voi-

sinage des capillicules biliaires, on est frappé de l'abondance des granulations et des fines trabécules, il semble que le protoplasma soit en cet endroit pénétré par les arborisations nombreuses et fines d'un réseau capillaire.



FIG. 3. — *Cellules hépatiques de cobaye normal.*

Fixat : Lindsay. Color : Magenta, Benda.

Gross : 960 diamètres. (Double grandeur).

On remarquera l'aspect clair des cellules, les petites granulations du spongioplasma et les nombreux caryosomes du noyau.

La constitution de la cellule hépatique chez les mammifères diffère peu de la constitution des cellules de Batraciens. Même aspect clair du cytoplasma, même finesse du réseau intracellulaire. Ainsi, chez le cobaye,

la souris, le lapin, le chien, le chat, le singe, la cellule hépatique, recueillie avec précaution et fixée immédiatement après l'ablation est toujours une cellule claire.

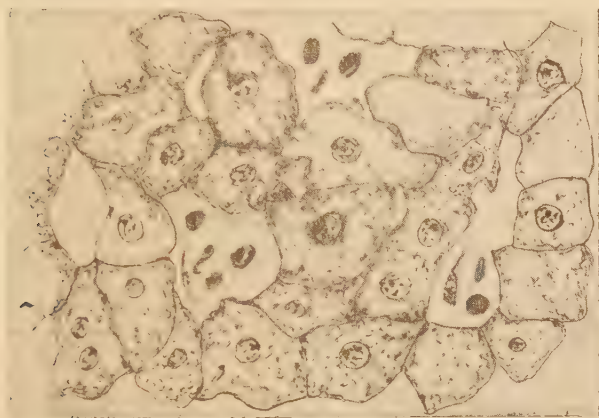


FIG. 4. — *Cellules hépatiques humaines normales.*
Fixat. Lindsay. Color. : Magenta Cajal.
Gross. 960 d.

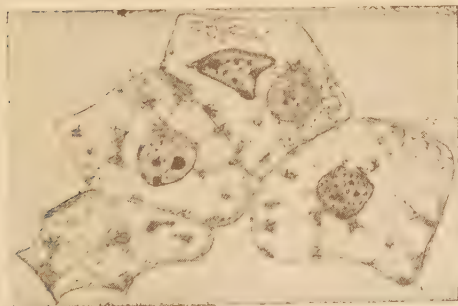


FIG. 5. — *Cellules hépatiques de lapin.*
Color. ; Hematox. de Heidenhain.
Dessin à la ch. claire. Gross. : 960 d.

Le protoplasma se réduit à un très fin réticulum qui présente de petites granulations aux points d'entrecroisement, la structure de l'ensemble paraît particulièrement délicate, et ne semble pas formée d'un amas dense de granulations chromophiles. C'est, du moins, la conclusion de nos nombreux examens.

MM. *Gilbert et Jomier* émettent une opinion un peu différente. Ils distinguent encore dans un travail récent, deux types de cellules hépatiques : des cellules claires et des cellules foncées. Nous aurons l'occasion de démontrer plus loin que les cellules foncées doivent être considérées comme des figures de dégénérescence, *elles ne sont pas des cellules normales*. La preuve en est donnée par leur extrême rareté à l'état normal, argument signalé par MM. *Gilbert et Jomier* eux-mêmes.

Cet aspect clair de la cellule hépatique est attribuable d'après M. le professeur *Renaut* à une surcharge glycogénique de la cellule. « Le glycogène siège en dehors du noyau, dans l'écart des travées et du protoplasma. Il gonfle ce dernier comme un liquide sirupeux les mailles d'une éponge ». Dans un travail récent MM. *Léon Bernard et Læderich* approuvent l'opinion du maître lyonnais.

Cette conformation claire n'est pas seulement propre aux cellules des espèces animales, elle se retrouve de même chez l'homme. Nous avons eu l'occasion en même temps que MM. *Gilbert et Jomier*, d'examiner plusieurs fragments de foie humain recueillis durant des opérations, ou encore recueillis immédiatement après la mort rapide de sujets traumatisés. Nos résultats accordèrent

en tout point avec ceux que nous avait donnés l'examen des foies expérimentaux. *Normalement, la cellule hépatique de l'homme est une cellule claire, très finement granu-*

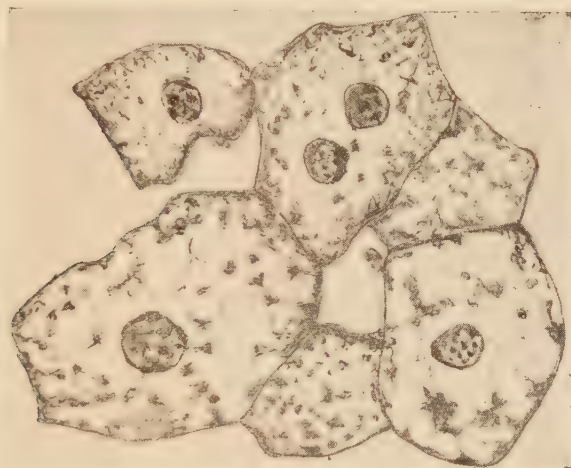


FIG. 6. — Cellules hépatiques de cobaye en légère surcharge glycogénique
Gross. : 960 d.

On remarquera la grande étendue de ces cellules et leur aspect très pâle.

leuse et contenant peu de vésicules graisseuses. Seulement, cette structure claire s'altère rapidement et, par suite de la cadavérisation et de l'autolyse, elle disparaît entièrement dans les vingt-quatre ou quarante-huit heures qui suivent la mort. C'est pourquoi, la cellule hépatique de l'homme fut considérée pendant longtemps comme uniformément granuleuse et d'aspect général plus ou moins foncée.

De toutes ces constatations, nous croyons pouvoir conclure, qu'à l'état normal, en surcharge glycogénique

normale, la cellule hépatique très finement réticulée, à peine granuleuse, présente un aspect clair, très peu acidophile, un noyau peu chargé en caryosomes, possédant un nucléole et un réseau de linine.

CHAPITRE III

DÉGÉNÉRESCENCE GRANULEUSE ET GRAISSEUSE DE LA CELLULE HÉPATIQUE

Parmi les altérations que nos expériences nous ont permis d'étudier celles qui atteignent le plus souvent la cellule hépatique, celles enfin que l'on voit apparaître au début et au cours des cirrhoses peuvent se résumer dans la dégénérescence granuleuse et la dégénérescence graisseuse.

Ces dégénérescences atteignent à la fois le cytoplasma et le noyau. Pour étudier cette dégénérescence, on ne peut donc pas se borner à l'étude des altérations cytoplasmiques, il faut se rendre compte des altérations nucléaires. Le noyau, au même titre que le cytoplasma, est susceptible de dégénérer. Et, c'est pour n'avoir pas voulu considérer ces altérations nucléaires, que pendant longtemps certains auteurs prirent certaines figures de dégénérescences pour des cellules normales. Cette étude des dégénérescences comprendra donc à la fois l'étude des atteintes cytoplasmiques et celles des atteintes nucléaires.

Évolution générale de la dégénérescence granuleuse.

La dégénérescence granuleuse, dès le début, commence par une condensation granuleuse du cytoplasma. La cellule devient plus foncée, plus acidophile. Ces cellules foncées, dégénérées pour nous, se rencontrent avec une telle fréquence, constituent une lésion si facile à provoquer que beaucoup d'auteurs n'osent pas en faire une altération dégénérative.

Ainsi, *Gilbert et Jomier*, dans un remarquable travail, où ils étudient les lésions provoquées par l'inanition, décrivent à côté des cellules hépatiques claires des cellules foncées. « La forme de ces dernières est variable, triangulaire, quadrangulaire, biconcave, lorsqu'elles bordent des cellules claires à noyaux arrondis. » Ces auteurs ont retrouvé ces cellules sombres quelquefois chez des lapins sains, plus souvent chez des lapins inanitiés.

Ces cellules sombres nous paraissent être des cellules hépatiques en dégénérescence granuleuse, et voici les arguments sur lesquels nous appuyons cette affirmation :

1° *Histologiquement*, ces cellules montrent les réactions qui caractérisent une dégénérescence. *Gilbert et Jomier* insistent ainsi sur les altérations du noyau : « Leur noyau est plus ou moins flétri, à contours irréguliers ; il est d'autant plus atrophié que le protoplasma cellulaire paraît plus homogène. Il présente souvent une

affinité spéciale pour la safranine qui le colore uniformément en rouge. » Nous verrons que l'intensité de ces dégénérescences nucléaires caractérise une profonde atteinte de la cellule hépatique, elles relèvent généralement du processus de caryorrexie.

2° Ces lésions ne se retrouvent que dans les foies intoxiqués (d'où, leur plus grande fréquence dans l'inanition) ou dans les foies normaux ayant séjourné plus ou moins longtemps à l'air avant la fixation ou au contact d'une substance de tonicité différente.

3° L'étude des coupes permet de suivre l'évolution de ces cellules troubles. L'aboutissant final est souvent une mort complète de la cellule avec atrophie protoplasmique.

De toutes les altérations de la cellule hépatique, cette lésion est une des plus faciles à provoquer, c'est aussi la plus intéressante quand on étudie ses rapports avec les processus de cirrhose.

L'évolution se fait en trois étapes :

1° *Condensation granuleuse acidophile.*

2° *Dégénérescence granuleuse atrophique et acidophile avec lésions du noyau.*

3° *Dégénérescence atrophique, acidophile, amorphe avec vacuolisation.*

1° *Condensation granuleuse acidophile.* — La cellule hépatique malade prend une teinte plus foncée, celle-ci tranche nettement sur l'aspect clair des cellules voisines. La charpente cytoplasmique s'épaissit, les granulations paraissent se multiplier. Ainsi, la cellule devient

granuleuse et son acidophilie explique sa coloration foncée. L'étendue générale de la cellule se restreint, la tendance à l'atrophie se manifeste déjà. Le noyau cependant conserve un aspect normal.

Cette condensation granuleuse peut, dès le début, ne frapper qu'un pôle de la cellule, c'est la première altération.

A cette époque, dès le début des lésions, la coloration des granulations par la méthode d'Altmann montre une anomalie frappante. Ces granulations ne possèdent plus des dimensions régulières et égales, elles sont inégales et, entre de petites granulations, se voient d'autres plus volumineuses et souvent de tracé polycyclique (*Chantemesse et Podwysotsky, Schillings, Galeotti, Merkulieff*). C'est donc par cette modification des granulas d'Altmann que débute l'altération cellulaire pour ces auteurs. Seulement, comme le fixateur d'Altmann bouleverse, nous l'avons vu précédemment, la structure cellulaire, on ne peut considérer cette altération comme assez fidèle pour y voir le début des lésions de la cellule.

Le siège de la condensation granuleuse dans le lobule hépatique est variable suivant la nature, l'intensité et la voie de pénétration de l'agent toxique. Après les injections intraportales, les altérations débutent au voisinage de l'espace porte, tandis que dans les intoxications ou infections en général, les cellules du centre lobule semblent plus vulnérables; d'ailleurs, à leur niveau, la dégénérescence progresse rapidement et passe vite au deuxième stade.

2° *Dégénérescence atrophique, granuleuse, avec lésions du noyau.* — Le cytoplasma continuant son évolution atrophique, pressé entre les cellules avoisinantes, prend bientôt un aspect caractéristique, que l'on peut dénommer *l'aspect étoilé*. C'est généralement une étoile à quatre pointes, quelquefois à trois. Plus l'atrophie s'accuse, plus cette étoile est étouffée entre les cellules saines. L'acidophilie augmente à mesure que se rétrécit la cellule. Bientôt, il ne persiste plus de cette cellule

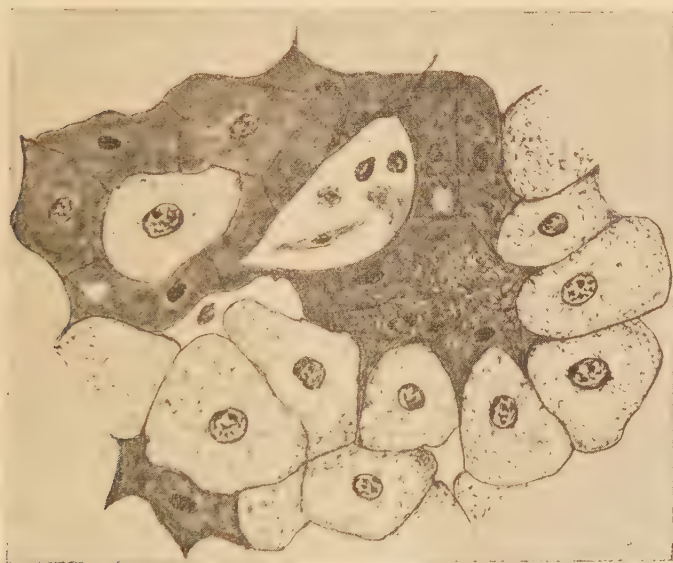


FIG. 7. — Foie de cobaye 30 minutes après une injection intraportale de Toluilène diamine (Cobaye 15).

A côté des cellules claires et arrondies, on remarque l'abondance de cellules à protoplasma foncé acidophiles. Ces cellules granuleuses ou amorphes, présentent par endroit la forme étoilée. On assiste aux différents stades de l'évolution histologique : condensation granuleuse, puis dégénérescence granuleuse avec pycnose du noyau.

qu'une mince bande fortement colorée par les teintures acides, écrasée entre les cellules voisines.

Le point important, qui signale cette période de dégénérescence, réside dans l'atrophie du noyau. On a dit que le noyau devenait incolore, qu'il entraînait ainsi en caryolyse; au contraire, nos coupes nous ont montré que presque toujours le noyau s'atrophie comme le cytoplasma. Ces affinités colorantes s'accusent, il devient pycnotique. Cette altération du noyau, signalée dans le travail de Gilbert et Jomier, traduit, le plus souvent, la mort de la cellule et en même temps peuvent apparaître les caractères de la troisième période.

3° *Dégénérescence atrophique, amorphe avec vacuolisation.* — *Trambusti* signale dans la dégénérescence granuleuse la présence de petites vacuoles claires. Les avis sont partagés au sujet de la contenance de ces vésicules; les uns les considèrent comme des vacuoles grasses; les autres comme des vacuoles aqueuses. A l'aide des fixations osmiquées, nous avons vu que ces vacuoles claires n'étaient presque jamais grasses, seulement dans le corps même du cytoplasma, apparaissent des petits grains de graisse. Il nous semble que ces vacuoles sont l'expression de la dégénérescence définitive des albuminoïdes, elles sont généralement petites, centrales, sans aucune tendance à l'extériorisation.

Le cytoplasma est devenu amorphe. Il a perdu son aspect granuleux. Son affinité colorante n'est plus seulement portée vers les teintures acides, mais vers toutes les teintures en général sans distinction de propriétés

chimiques. La cause est facile à concevoir. Le noyau pycnotique se dissout, la basophilie nucléaire s'étend ainsi à une partie ou à tout le cytoplasma. A son dernier stade, cette cellule dégénérée s'effile entre les cellules voisines, elle n'est bientôt plus qu'une ligne chromophile et alors peut être prise pour une cellule interstitielle.

Toutes les cellules en dégénérescence granuleuse ne subissent pas la même évolution. Lorsqu'elles sont frappées en amas au lieu d'être atteintes isolément, l'aspect étoilé fait défaut, l'atrophie existe cependant, seulement l'absence de cellules normales voisines empêche de faire une comparaison facile pour apprécier les dimensions cellulaires. Les noyaux de ces cellules tendent à évoluer vers la caryolyse plutôt que vers la pycnose. Et cependant, au stade ultime de cette dégénérescence survient, comme dans la dégénérescence monocellulaire, un stade vacuolaire en même temps que l'acidophilie se prononce.

Cette dégénérescence granuleuse est commune à tous les foies intoxiqués, comme à tous les foies infectés. Souvent au lieu de rester pure, elle s'associe à la dégénérescence graisseuse. Celle-ci semble subordonnée à la rapidité et à l'intensité de l'intoxication. Plus l'agent destructif agit vite, plus la dégénérescence atrophique s'accroît, plus la dégénérescence graisseuse s'accroît. Alors, à côté de vacuoles claires, peuvent apparaître de nombreuses petites vacuoles graisseuses. L'acide osmique peut ne pas se fixer sur ces amas de graisse, mais alors leurs fortes affinités colorantes ba-

siques les signalent, elles prennent une coloration rouge par le Magenta, ce sont les granulations fuchsino-philes.

Terminaison. — De telles lésions cellulaires ne peuvent s'immobiliser, elles continuent leur évolution vers deux buts : ou bien la cellule est définitivement morte et se trouve progressivement résorbée, ou bien elle n'est que faiblement atteinte, elle peut alors réparer ses altérations et recouvrer une morphologie normale.

La destruction cellulaire entraîne deux processus de réparation compensatrice : l'hypertrophie compensatrice et les karyokinèses.

(Nous laissons de côté la réparation des grands foyers de dégénérescence où le tissu interstitiel joue un rôle important, et que nous aurons l'occasion d'étudier à l'origine des cirrhoses.)

Hypertrophie compensatrice. — Dans une foie qui vient d'être l'objet d'une poussée de dégénérescence parenchymateuse, se produit toujours une compensation par l'hypertrophie cellulaire. Ces cellules hypertrophiées de grandes dimensions, possèdent toujours un cytoplasma normal finement structuré et un ou deux noyaux particulièrement tuméfiés à paroi parfois légèrement sinueuse, mais dont l'intérieur est bourré de nombreux caryosomes. Aucun caractère ne permet de considérer ces éléments comme frappés de dégénérescence. Il semble logique d'en faire l'expression d'une hypertrophie compensatrice. Cette hypertrophie compensatrice à la suite de lésions parenchymateuses du foie se trouve déjà déjà longuement décrite dans les recher-

ches de MM. Hanot, Chauffard, Cornil et Carnot, plus récemment dans la thèse de L. Z. Kahn.

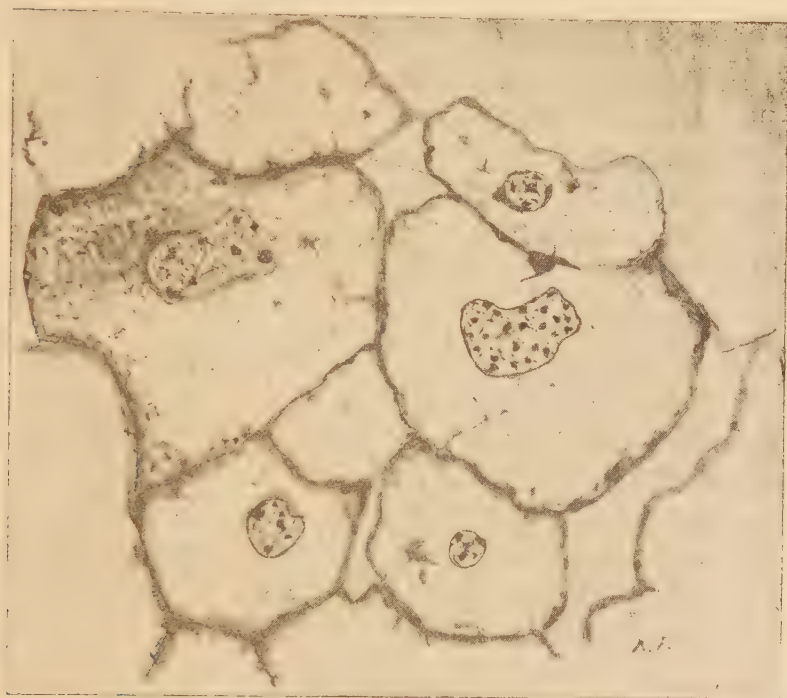


FIG. 8. — Gigantisme cellulaire et nucléaire après une intoxication chloroformique (période de réparation des lésions).
Dessin à la ch. claire : Obj. 1/18. Oc. 6. Stiasnie.

Karyokinèses. — Les karyokinèses se retrouvent dans les mêmes circonstances. Nous ne les avons jamais aperçues sur des foies normaux à l'abri de toute intoxication ou d'une infection quelconque. Par contre, une intoxication souvent courte, d'une durée de quatre à cinq jours (chloroforme, cytotoxine) suffit, lorsqu'elle

n'est pas trop massive, pour faire apparaître des figures de karyokinèses. Ces karyokinèses se voient dans la région des cellules saines et au voisinage des foyers altérés. Elles sont presque toujours à l'état de plaques équatoriales.

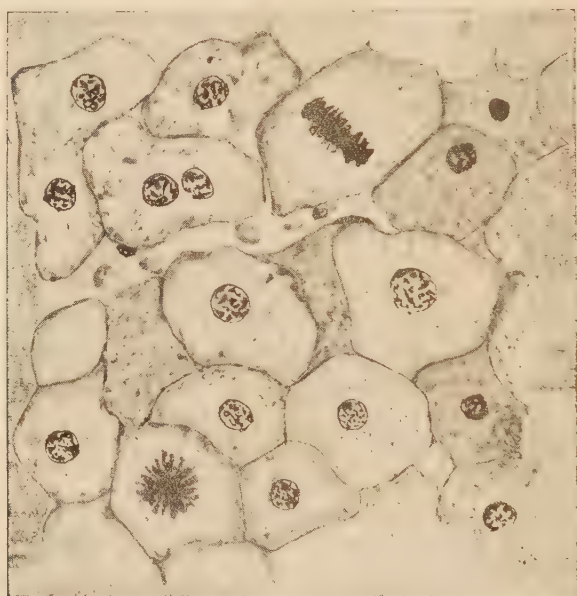


FIG. 9. — *Figures de karyokinèses en plaques équatoriales au voisinage d'un foyer de névrose cellulaire. (Intoxication chloroformique).*

Dessin à la ch. claire : Obj. 1/12. Oc. 6.

Hypertrophies compensatrices et karyokinèses traduisent donc les processus de réparation cellulaire de voisinage.

Supposons, au contraire, que la dégénérescence cellulaire ne s'accuse point jusqu'à la mort définitive de la cellule hépatique, alors si l'action toxique s'arrête, il se

produit une *régénération* des cellules malades. Chantemisse et Podwyssotsky signalent cette possibilité d'un retour à l'état normal.

Certaines conditions nous paraissent nécessaires pour que se produise cette régénérescence. Il faut que le noyau ne soit pas altéré et que la cellule ne soit parvenue à un haut degré d'atrophie. Chez des animaux en expérience, nous avons vu, à des périodes différentes, apparaître puis disparaître ces cellules dégénérées. Le foie recouvrait en quelques semaines un aspect normal sans la moindre trace de cellules dégénérées, sans la moindre karyokinèse ou hypertrophie compensatrice pour traduire une réparation hépatique. Il est probable que dans ces cas les cellules hépatiques altérées se sont progressivement réparées. Cette régénérescence se comprend, quand on sait, comme nous le démontrerons, combien la dégénérescence granuleuse est subordonnée au début à des troubles de l'équilibre osmotique. La notion de cette fragilité cellulaire entraîne l'idée d'une facilité de réparation sur place par simple rétablissement d'un équilibre entre les milieux cellulaires et extra-cellulaires. Une notion de physique paraît régir ce point de la biologie cellulaire.

Évolution générale de la dégénérescence graisseuse.

La dégénérescence graisseuse prête souvent à confusion avec une surcharge graisseuse. Normalement, en effet, la cellule hépatique et la cellule de Kupffer peu-

vent emmagasiner les réserves de graisse, il s'agit alors d'une simple surcharge grasseuse. Les thèses de *M^{lle} Deflandre*, de *M. Jomier* ne laissent plus de doute à ce sujet. Aussi convient-il de définir les caractères qui permettent de distinguer cette surcharge grasseuse de la dégénérescence grasseuse. Ces caractères se bornent à des aspects histologiques :

Dans la surchargé grasseuse, la cellule, en dehors de la présence de substance grasseuse présente tous les attributs d'une cellule normale. Un cytoplasma finement granuleux est légèrement acidophile et un noyau normal contenant des caryosomes nombreux.

Dans la dégénérescence grasseuse, par contre, les éléments constitutifs de la cellule ont subi l'atteinte d'un trouble nutritif : le cytoplasma est amorphe, peu granuleux et fortement acidophile, et surtout, le noyau manifeste son altération sous la forme d'une figure de caryorrexie ou de caryolyse, la chromatine s'épaissit ou se dissout. Ce que *Charcot*, dans ses leçons, exprimait en ces termes : « Le caractère fondamental de la dégénération grasseuse est fondé sur ce que le protoplasma s'altère et se détruit progressivement ». *MM. Chan-temesse et Podwyssotsky* distinguent ainsi la dégénérescence de la surcharge : « Ordinairement, la dégénérescence se traduit d'abord par l'apparition du corps du protoplasma de très fines granulations qui restent longtemps isolées. Au contraire l'infiltration de graisse venue du sang se dessine dès le début sous forme de granulations et gouttelettes d'un certain volume qui se fusionnent ensuite assez facilement en grosses gouttes. »

Noyau. — Dans certains cas exceptionnels, on peut observer dans le noyau, l'apparition de vacuoles claires. Ces vacuoles se montrent à un moment où les caryosomes se font rares par suite d'une dissolution progressive. En augmentant de volume, ces vacuoles vont entraîner deux lésions différentes : ou bien la vacuole nettement centrale s'étend en dilatant régulièrement le noyau dont la substance chromatine se borne bientôt à une ligne auréolaire, ou bien la vacuole se place latéralement, évolue excentriquement, fait hernie dans le cytoplasma, se fusionne avec une vacuole de cette région, se confond avec elle repoussant d'un côté la mince membrane basophile qui représente le vestige nucléaire.

Cette dégénérescence vacuolaire du noyau constitue un fait exceptionnel, presque toujours les troubles observés sont une caryolyse légère et progressive ; d'autre fois, une condensation basophile du noyau qui prend un aspect pycnotique.

Cytoplasma. — Ici encore, deux types doivent être distingués : la dégénérescence grasseuse survient tardivement sur une cellule en dégénérescence granuleuse, ou bien la dégénérescence grasseuse apparaît précoce et rapidement étendue.

a). — Dégénérescence grasseuse tardive. — Nous avons déjà eu l'occasion d'insister sur l'évolution de cette dégénérescence grasseuse comme épiphénomène au cours de la dégénérescence granuleuse ; qu'il nous suffise d'ajouter ce point intéressant : la dégénérescence grasseuse secondaire apparaissant sur une cellule tou-

jours atrophiée n'est pas une dégénérescence à grosses vacuoles, mais au contraire à petites vacuoles.

b). — Dégénérescence grasseuse précoce. — Ce n'est pas dire que cette dégénérescence soit primitive. Il n'y a pas de dégénérescence grasseuse primitive. Seulement dans ce cas un stade dégénératif antérieur de longue durée fait défaut. Dès le début des altérations, en effet, nous voyons dans une région du cytoplasma s'accumuler des boules grasses. Ces boules vont converger, s'accoler, se confondre pour donner de grandes vacuoles. A cette époque, le cytoplasma a perdu son aspect granuleux et réticulé, il est devenu homogène, condensé, ses affinités colorantes sont fortement acidophiles. La graisse continuant à s'accumuler, le noyau se trouve progressivement repoussé avec le cytoplasma, il s'excave, s'allonge, s'effile et bientôt même disparaît écrasé entre deux grandes vacuoles grasses. Ce noyau est loin d'être indemne et présente souvent des lésions de caryolyse et de pycnose.

Une telle production de substance grasseuse par dégénérescence simple, c'est-à-dire en dehors de tout apport vasculaire était pour étonner. Aussi, de nombreux auteurs ont-ils longuement discuté sur l'origine de cette graisse. Parmi les plus curieuses hypothèses nous citerons celle de *Rosenfeld*: dans l'empoisonnement par le phosphore, cet auteur prétend que la graisse, qui apparaît dans le foie, provient non d'une transformation de l'albumine, mais du transport de la graisse puisée dans d'autres parties de l'organisme. « La preuve, dit-il, en est donnée par l'absence de dégénérescence gras-

seuse chez les animaux en jeûne et intoxiqués de la même façon. »

C'est là une opinion que n'approuvent pas les faits expérimentaux. L'inanition devrait, en effet, empêcher toute dégénérescence grasseuse. C'est une notion courante, au contraire, que les dégénérescences grasses du foie sont fréquentes au cours de l'inanition. *Bouci* sur des chiens à jeun depuis douze à vingt-quatre jours a trouvé, de même que *M. Jomier*, que les cellules hépatiques étaient bourrées de gouttelettes grasses. Nous avons, de même, retrouvé ces lésions dégénératives adipeuses prononcées sur des cobayes morts d'inanition.

L'hypothèse de Rosenfeld perd de la sorte, toute sa vraisemblance. Aujourd'hui, d'ailleurs, tous les auteurs admettent avec *M. Carnot* et *M^{re} Deflandre* que « cette graisse provient certainement de la transformation des albuminoïdes » ; pour *MM. Dastre et Morat*, *M. Balazard* ces graisses rentreraient dans le groupe des lecithines.

De même que la cellule hépatique, la cellule de Kupffer est susceptible de présenter une dégénérescence grasseuse. Ici encore, une cause d'erreur réside dans la comparaison des surcharges et des dégénérescences. *Khabas*, *Jomier*, après les travaux de *Gilbert et Carnot*, ont insisté sur la fréquence des surcharges grasses interstitielles. Ce n'est pas une raison pour généraliser et conclure que toute graisse retrouvée sur une cellule interstitielle est le résultat d'une accumulation de réserve. Comme sur la cellule parenchymateuse, la dé-

générescence grasseuse peut se développer sur la cellule interstitielle. L'expérience suivante le démontre : Un lapin (expér. 87) est en expérience depuis plusieurs mois, il reçoit de fréquentes injections de faibles doses de chloroforme dilué dans l'huile de paraffine. C'était une raison pour surcharger son foie de graisse, il n'en est rien ; on l'opère en mai 1907, une parcelle de substance hépatique montre un début de cirrhose mais pas trace d'altération de la cellule interstitielle. Pendant le mois qui suit l'opération, on cesse les injections de chloroforme. L'animal maigrit de 800 grammes et meurt en juin en pleine cachexie. Il présentait une péritonite subaiguë suppurée. Le point intéressant est que son foie est alors examiné et que sur les coupes se voient des cellules de Kupfer dégénérées bourrées de vésicules grasses et dont le noyau est pycnotique. Cette graisse n'est pas attribuable à une surcharge, il serait en effet curieux que ce lapin n'eût mis en réserve des graisses qu'à partir du jour, où on en avait cessé l'administration. C'est un exemple de dégénérescence grasseuse.

Comparaison de ces dégénérescences. — Il est possible de comparer la dégénérescence grasseuse et la dégénérescence granuleuse par un tableau schématique qui résume leurs caractères généraux et leurs évolutions.

En somme, la dégénérescence grasseuse est la conséquence d'une intoxication intense et massive, la dégénérescence granuleuse relève, par contre, d'une intoxication légère. Augmentons-nous brusquement la dose

toxique d'un animal faisant une dégénérescence granuleuse, ces lésions se transforment, la dégénérescence graisseuse apparaît. Les dégénérescences paraissent donc se modifier, les règles générales n'en persistent

	<i>D. granuleuse</i>	<i>D. graisseuse</i>
1° Nature du processus causal.....	Légère intoxication.	Intoxication brutale.
2° Précocité de l'altération.....	Très précoce.	Plus tardive.
3° Durée.....	Courte.	Longue.
4° Évolution vers le rétablissement....	Possible.	Exceptionnelle.
5° Étendue des lésions.....	Souvent monocellulaire.	Souvent pluricellulaire.

pas moins. *Ces distinctions ont une importance capitale, car la dégénérescence qui précède la cirrhose est la dégénérescence granuleuse. Une dégénérescence graisseuse ne va pas de paire avec une cirrhose en voie de progression.*

CHAPITRE IV

LÉSIONS DU PARENCHYME SUIVANT LA CAUSE

Des autolyses.

Après la mort, la cellule hépatique commence à se nécroser. Cette nécrose cellulaire se produit au niveau du foie plus rapidement que dans beaucoup d'autres organes. *M. Renaut* signale, après la mort, une sorte de coagulation cellulaire, en même temps, le glycogène de la cellule se trouve expulsé et disparaît. Cela tient à ce que la dégénérescence *post mortem* de la cellule se trouve accélérée au niveau du foie par l'intervention de véritables ferments : protéase autolytique, nucléase, ferment lypolytique et amylolytique (*L. Launoy*). Il s'agit non seulement d'une nécrolyse, mais d'une autolyse. Ce ferment d'origine cellulaire, digère les albumoïdes de la cellule.

Cette association complexe de deux causes de dégénérescence : mort et ferment diastasique, nous explique que la cellule hépatique en mourant accomplit un cycle de lésions entièrement analogue à celui qui succède à une intoxication et une infection.

Au cours de l'autolyse, la cellule évolue progressivement, lentement, vers une transformation grasseuse. Cette transformation grasseuse a de tout temps frappé l'attention (1). Où prennent naissance ces graisses neutres ? Dans le noyau, disent les uns (*Nissen, Klebs, Obolonski*), puisque la régression de l'élément chromatinien coïncide avec l'apparition de gouttelettes grasseuses. Dans le cytoplasma, mais aux dépens d'éléments de chromatine, disent les autres (*Kraus, Goldmann, Schmaus et Albrecht*). Quoi qu'il en soit, malgré ces avis différents sur l'origine de la substance grasseuse, tous les auteurs admettent que la cellule est susceptible de subir une transformation grasseuse autolytique.

M. Launoy dans une série de travaux du plus haut intérêt, reprend cette question des autolyses aseptiques. Il montre à l'aide d'une technique minutieuse, portant sur du foie de cobaye, que les lésions atteignent tout d'abord les noyaux. Voici d'ailleurs le résumé de son tableau :

Après 6 heures : Commencement de la dégénérescence trouble.

— 9 — Coloration diffuse de la chromatine. Pyrénosomes et granules fuchsinophiles périnucléaires.

— 18 — Noyaux vésiculeux. Apparition de graisse dans le cytoplasma.

— 26 — Dégénérescence grasseuse accentuée.

1. Cependant, *P. Saxl*, dans un travail récent, nie l'existence de toute néoformation grasseuse dans l'autolyse. L'autolyse ne fera que rendre plus nettement visibles les gouttelettes grasseuses antérieurement existantes.

D'où il déduit la conclusion suivante : au cours de l'autolyse aseptique, les noyaux sont les premiers nécrosés (fuchsinophilie intense, chromatolyse, achromatose, caryolyse, quelques formes de caryorrexie); la chromatine exsudée dans le corps cellulaire y subit une modification rapide et s'y transforme en une substance réduisant l'acide osmique. C'était d'ailleurs aux mêmes conclusions qu'aboutissaient les recherches antérieures de *Hauser, Kotsovsky et Waldvogel*.

Dans d'autres expériences, *L. Launoy*, et après lui *Baer*, étudient l'autolyse de fragments conservés dans le sérum sanguin. Ils ne retrouvent après trente heures à 38° aucune altération intense dans le cytoplasma, sauf une certaine tendance à la formation du corps myéliniques. Il n'y a donc ralentissement de l'autolyse par suite de la présence du sérum à la place d'une simple solution chloruréesodique (*J. Baer*); il en serait de même pour les solutions de carbonate de soude (expér. chimiques de *Drjewski*) et de citrate de soude. *L. Launoy* montre en effet que la cellule de foie de lapin à jeun de vingt-quatre heures conservée aseptiquement à 38°, dans une solution de citrate de soude de concentration $\Delta : 0,55$ ne subit pas pendant quarante-huit heures de modifications nécrotiques importantes, elle ne renferme pas de corps myéliniques, quelquefois si abondants après trente-huit heures d'étuve au cours de l'autolyse dans NaCl. Il est vrai de dire, que dans les deux cas, séjour dans un sérum ou dans du citrate de soude, la cellule ne tarde pas à dégénérer après cette période de conservation. Dans le cas de séjour dans

le sérum, ces phénomènes de dégénérescence se montrent entre la vingt-quatrième et la trente-sixième heure, sous la forme d'augmentation des corps lipoïdes pigmentaires, d'hypochromatose ou achromatose nucléaire.

Il n'est pas que des milieux *empêchant* le développement des lésions autolytiques, il en est au contraire qui les accélèrent (chlorures des métaux bivalents, phosphore) (P. Saxl), mais cette action peut être enrayée par l'addition d'un excès d'un inhibiteur comme le citrate de soude.

Ascoli et Izar, en Italie, remarquent aussi que l'addition de quelques milligrammes de métaux (or, argent, platine) en solution colloïdale augmente notablement l'autolyse hépatique. Des quantités croissantes de métal amènent d'abord une augmentation de plus en plus grande de l'autolyse jusqu'à une limite donnée, à partir de laquelle cette augmentation devient moins marquée. D'ailleurs, cette action favorisante des solutions colloïdales peut être enrayée par l'adjonction d'acide prussique, arsénique, azotique, chlorhydrique, etc. (*Ascoli et Izar*). *Baer* signale d'autre part comme accélérant de la protéolyse du foie des petites quantités de corps alcalins ou acides.

L'existence de substances favorisantes et de substances empêchantes se comprend d'autant plus facilement que les études chimiques, entre autres celles du *professeur Richet*, ont confirmé l'apparition d'une diastase au cours de l'autolyse. Cette diastase autolytique digère les albumines du foie, mais se trouve incapable de digérer l'albumine musculaire. *Toutes les altérations né-*

crotiques sont donc attribuables non seulement à une mort cellulaire, mais encore à une digestion de cette cellule par un ou des ferments protéolytique et lypolytique formés au cours de l'autolyse.

Notre attention ne s'est pas portée sur le pouvoir ni l'exaltation d'une telle autolyse diastasique, mais seulement sur l'évolution des altérations cellulaires. Notre but était de montrer que, dans l'état actuel (faculté de faire les autopsies seulement 24 heures après la mort) il est difficile d'aborder l'étude histologique des cellules hépatiques humaines. Vingt-quatre heures après la mort, les cellules ont déjà subi les premières atteintes d'une autolyse aseptique à laquelle s'associe l'action des germes de putréfaction. *Il devient donc impossible de savoir à l'autopsie ce qui relève de l'autolyse ou d'altérations antérieures à la mort.*

Technique. — Après avoir recueilli le foie aussi aseptiquement que possible, à l'aide d'instruments stérilisés, on détachait de l'organe à l'aide d'un rasoir stérile une ou deux tranches fines. Ces tranches étaient portées dans des boîtes de Pétri contenant quelques grammes d'eau salée à 8 0/00. Pour éviter tout contact avec le sérum, dont le rôle était de maintenir une atmosphère humide, les fragments étaient déposés sur la face convexe d'un verre de montre déposé dans la boîte de Pétri. Le tout avait été stérilisé à l'autoclave. Les tranches une fois posées étaient débitées en fines parcelles, et portées à l'étuve à 37°. Au moment venu, un stylet flambé allait chercher une parcelle de substance hépatique pour la porter dans le fixateur.

Résultats. — Le tableau que nous donnons résume et schématise l'évolution des altérations cellulaires constatées à plusieurs reprises sur des foies provenant de cobaye.

Évolution schématique d'une autolyse à 37°.

1 h.	<i>Légère condensation granuleuse de certains groupes de cellules.</i> La plupart des noyaux sont indemnes.
12 h.	Dégénérescence granuleuse intense des cellules. Nombreuses caryolyses ou pycnoses des noyaux.
24 h.	Dégénérescence granuleuse avec apparition de corps myéliniques dans le cytoplasma.
48 h.	Dégénérescence granuleuse avec nombreux corps myéliniques dans le cytoplasma des cellules avec pycnoses nombreuses.
66 h.	Transformation grasseuse étendue, les cellules conservent à peine leur charpente, leur noyau a souvent disparu.

On y remarquera la précocité des lésions du cytoplasma, dont la légère condensation granuleuse se marque déjà entre la première et la deuxième heure. Le cytoplasma bientôt perd toute la délicatesse de sa structure, des boules irrégulières de spongioplasme acidophile ressemblent vaguement par suite de leurs fusions à des moignons cytoplasmiques coagulés. Les noyaux deviennent irréguliers, évoluent bientôt vers la caryolyse ou vers la pycnose.

Les pyrénosomes et produits nucléaires, que L. Launoy a vus à certains moments passer dans le cytoplasma, nous ont semblé plutôt exceptionnels, en tout cas, ils ne nous paraissent pas toujours précéder la période de début de dégénérescence grasseuse.

Une chose cependant nous a frappés : c'est l'extrême irrégularité d'évolution de ces lésions cytolytiques. Il se trouve que des préparations de foie ayant séjourné le même temps à l'étuve ne sont pas entièrement superposables. Cette dissemblance nous paraît comparable à l'extrême irrégularité de distribution des lésions sur une même parcelle de foie. Ainsi, à côté de cellules dont le noyau légèrement irrégulier paraît presque indemne, se voient des éléments sur lesquels la pycnose est particulièrement prononcée. Près d'une cellule à cytoplasma uniformément granuleux se voient d'autres cellules vacuolaires ou des cellules normales ? Cette atteinte si différente de cellules hépatiques voisines est une notion du plus haut intérêt sur laquelle nous aurons l'occasion de revenir dans l'étude des actions toxiques.

Nous avons aussi étudié l'autolyse en dehors de l'étuve à la température du laboratoire. Il nous a paru certain que la cytolyse se trouve notablement ralentie à 15°, et que les lésions d'un foie de vingt-quatre heures ainsi conservé correspondent aux lésions autolytiques après huit ou douze heures d'étuve.

De même que le *professeur V. Patella*, nous avons assisté après une cadavérisation de vingt-quatre à trente heures à l'apparition dans les cellules et leurs noyaux de corps granuleux plus ou moins volumineux se colo-

rant en rouge rubis par le mélange de Pappenheim. Ce fait vient encore à l'appui de la rapidité des transformations cadavériques, en nous montrant l'intensité des altérations organiques après la mort de la cellule.

En somme, après la mort, la cellule hépatique dégénère. Cette dégénérescence activée par un ferment protéolytique est d'autant plus activée que la température se rapproche de 37°.

Ces dégénérescences sont d'abord cytoplasmiques, puis bientôt nucléaires. Leur évolution est précoce et rapide, si bien que *l'étude histologique du foie à l'autopsie vingt-quatre heures après la mort expose à des erreurs nombreuses.*

Influence des solutions chlorurés sodiques

La cellule vivante, malgré son activité propre et sa résistance, obéit aux lois de l'osmose. Une solution saline, pour lui être indifférente, doit être en équilibre osmotique. Toute contravention plus ou moins accentuée du milieu extérieur, retentit sur les échanges cellulaires, entraîne des transsudats d'humeur à travers le fin dialyseur qu'est la membrane protoplasmique et ainsi détermine des altérations de la structure cellulaire (*Tonolyse de MM. Achard et Paisseau*).

Ainsi les solutions de chlorure de sodium peuvent ne pas être inoffensives pour les cellules hépatiques. Leur action se traduit au contraire par des altérations évidentes de la charpente cytoplasmique sous la forme de

condensation granuleuse. Ces altérations dépendent du titrage de la solution, et surtout, de l'élévation ou de l'abaissement de son point cryoscopique.

L'étude de l'autolyse aseptique nous avait préparé à de telles idées. Nous avons vu que la nocivité du chlorure de sodium en solution est bien plus accentuée que celle du sérum normal. Ne peut-on pas rapprocher cette nocivité *in vitro* des injections intraportales chlorurées sodiques. *MM. Castaigne et Rathery* ont pour l'épithélium rénal démontré l'osmonocivité des solutions salées. Pour ces auteurs, la solution salée qui seule se montre inoffensive congèle à 0°75. Les autres solutions se montrent néphrolytiques. Les plus concentrées ratatinent les cellules des tubes contournés les moins concentrées, les font au contraire éclater dans la lumière du tube. Il s'agissait d'expériences faites *in vitro*, des particules de substance rénale étaient portées dans des solutions différentes, et placées à l'étuve pendant une demi-heure à 37°.

Pour l'étude des cellules hépatiques, cette technique nous a paru présenter trop de causes d'erreur. En effet, l'autolyse constitue un facteur d'altérations indépendant de la tonicité des solutions. L'examen des parcelles hépatiques ne pourrait faire table rase de ces phénomènes d'autolyse aseptique, et, parmi les altérations obtenues, on ne serait pas fixé sur celles qui relèvent de l'osmonocivité. Aussi, avons-nous préféré étudier ces altérations cellulaires sur le vivant.

A l'aide d'injections intraveineuses, *MM. Achard et Paisseau* étudièrent l'action sur le foie des solutions

hyper ou hypotoniques d'urée et de chlorure de sodium. « A l'aide des solutions hypotoniques d'urée, l'aspect général est trouble; les limites cellulaires sont mal dessinées. La préparation est infiltrée de gouttelettes laquées, homogènes.... » Les solutions hypertoniques d'urée ont provoqué des altérations différentes: « L'aspect général est trouble. Par place, on voit des cellules très vacuolaires et comme déchiquetées... » Les dessins que donne Paiseau dans sa thèse sont difficiles à interpréter, il semble cependant que de telles altérations cellulaires ne relèvent pas seulement de l'expérience. De même que l'urée, le chlorure de sodium en solution hyper ou hypotonique peut retentir sur la cellule hépatique. Achard et Paiseau signalent des altérations différentes dans les deux cas. A l'aide d'une solution hypotonique à $\Delta = 0,23$, le protoplasma est rapidement transformé en une masse granuleuse. Souvent, il est plus dense à la périphérie de la cellule. D'une façon générale, les préparations manquent de netteté. Quand le chlorure de sodium est hypertonique ($\Delta = 1,59$) le protoplasma est très granuleux et peut même se creuser de vacuoles.

Les expériences d'Achard et Paiseau portent sur des injections intraveineuses, nous avons préféré recourir aux injections intraportales, qui permettent d'observer d'une façon plus rapide les altérations hépatiques.

L'injection intraportale apporte rapidement au contact de la cellule la solution chlorurée. L'animal est ensuite suturé et vit une heure à une heure et demie. Puis saigné à la carotide, il est autopsié et les parcelles de foie sont rapidement fixées.

Après les injections dites isotoniques ($\Delta = 0,65$) les altérations cellulaires sont limitées seulement à quelques cellules, qui voient l'espace porte. Elles consistent en quelques figures de dégénérescence granuleuse, rarement avec altération du noyau. Au contraire, le noyau de ces cellules dégénérées paraît subir une légère hypertrophie, curieuse à noter, si on l'oppose à la tendance atrophique du cytoplasma.

Par contre, ces altérations cellulaires manquent après injections chlorurées hypotoniques dont le Δ oscille entre 0,14 et 0,05, c'est à peine si, dans ces préparations, on retrouve une cellule en voie de dégénérescence.

Beaucoup plus étendues seront les lésions qui suivent les injections hypertoniques ($\Delta = 1,32$). Alors de grandes plages cellulaires périportales sont envahies par la dégénérescence trouble et atrophique. Les noyaux paraissent hypertrophiés, quelquefois pycnotiques. Plus profondément à l'intérieur du lobule se voient quelques figures étoilées de dégénérescence avec pycnose.

En somme, les injections hypotoniques semblent ne pas provoquer de dégénérescence granuleuse, les injections isotoniques se montrent plus nocives (peut-être à cause d'une isotonicité imparfaite), les injections hypertoniques entraînent rapidement de la condensation granuleuse avec pycnose. Le rôle des échanges osmotiques influe donc sur la morphologie cellulaire et ceci, de façon précoce.

C'est sur ce dernier point, sur la précocité de l'adaptation cellulaire que notre opinion diffère de celle de Demoor. Cet auteur, en effet, prétend que la cellule

hépatique s'adapte avec une vitesse différente selon qu'elle est soumise à l'action d'une pression osmotique différente de la sienne, ou à celle d'un milieu tout à fait physiologique. Dans le premier cas la réaction serait lente et souvent son adaptation imparfaite. Si on remplace le milieu anormal par un autre milieu tout à fait physiologique l'adaptation cellulaire serait rapide et complète. Nos expériences n'approuvent pas cette distinction. Les milieux que nous avons employés étaient loin d'être physiologiques, et cependant la morphologie cellulaire se modifiait en une heure, c'est-à-dire avec rapidité.

Toute la pathologie cellulaire ne se résume pas cependant dans des modifications de l'osmose. MM. Achard et Paisseau, à juste titre, distinguent la tonolyse de la toxolyse, cette seconde, attribuable non aux troubles osmotiques mais aux influences toxiques. Ces deux modes d'altération se combinent fréquemment. La pycnose du noyau en effet est une lésion des intoxications brutales, elle peut aussi apparaître après des injections hypertoniques. Nous comprenons dès lors comment M. Auguste Pettit se demande « si cette modification dans la structure du noyau (pycnose) n'est pas imputable à une déshydratation, et si par conséquent, il ne convient pas de rechercher dans des processus analogues la cause plus ou moins prochaine des réactions cellulaires en apparence les plus diverses, mais présentant toutes ce caractère commun de relever des variations de la tension osmotique. »

Intoxications expérimentales.

Les intoxications expérimentales ont été de tout temps employées pour l'étude des altérations cellulaires du foie. C'est dire, que les travaux élaborés sur ce sujet sont nombreux, et qu'il serait compendieux d'en faire une étude complète. Nous nous bornerons à citer les travaux les plus importants, pour insister plus longuement sur l'intérêt de cette étude : la diversité d'évolution, de nature, et de groupement des lésions parenchymateuses.

INTOXICATION PHOSPHORÉE. — Expérimentalement, l'intoxication phosphorée constitue une des façons les plus énergiques d'atteindre le parenchyme hépatique. *MM. Cornil et Brault* ont étudié les lésions histologiques ainsi provoquées. En même temps et après eux les travaux se multiplient sur ce sujet. Ce sont les travaux de *Wegner*, de *Aufrecht*, de *Ziegler* et *N. Obolonsky*, de *Nathanson*, de *A. Kniajevetsky*, de *Tischnev*, de *Oddo* et *Olmès*, de *Georg Joannovics*, de *Fischler*, pour ne parler que des principaux et des plus récents.

Tous ces auteurs ont obtenu par les injections d'huile phosphorée au 1/100 des dégénérescences graisseuses considérables. *Ziegler* et *Obolonsky* ont montré que dans cette dégénérescence graisseuse, l'élément principal de la cellule, le noyau traduisait aussi son trouble par des modifications importantes. Aussi, la dégénérescence graisseuse phosphorée a toujours été prise comme

type dans l'opposition avec la surcharge graisseuse. D'ailleurs, cette dégénérescence ne se traduit pas seulement par des altérations histologiques, mais aussi par des altérations chimiques. *Wohlgemuth* constate que dans les foies intoxiqués par le phosphore l'azote diminue presque de moitié. C'est dire qu'il se passe dans la composition chimique du cytoplasma de grands désordres dont l'expression visuelle est la dégénérescence cellulaire.

Cette grande toxicité cellulaire, cette facilité de production de la dégénérescence graisseuse sont autant de raisons qui s'opposent à l'emploi du phosphore comme agent cirrhogène. Il est difficile d'obtenir ainsi une intoxication qui ne soit pas brutale et que l'on puisse prolonger pendant une période suffisante. *Wegner* dit cependant avoir obtenu à l'aide du phosphore des scléroses hépatiques. *Joannovics* critique savamment cette affirmation, il montre que les protocoles d'expériences sont trop incomplets pour qu'on soit autorisé à en déduire une conclusion. L'animal d'expérience de *Wegner* fut le lapin, ne peut-on pas se demander si ces classiques cirrhoses phosphorées ne sont pas des cirrhoses angiocholitiques spontanées ? D'ailleurs, *Wegner* n'avoue-t-il pas que ces cirrhoses s'accompagnaient de « Gallengangswoucherung », de néoformations biliaires comme dans l'angiocholite.

Le phosphore étant un nécrotique puissant du foie, nous ne nous étonnerons pas qu'il soit difficile d'en définir la tolérance des animaux. Cette tolérance est d'ailleurs variable suivant l'espèce. Il est difficile de

conserver en expérience des animaux intoxiqués par le phosphore, ils meurent rapidement de dégénérescence aiguë. Toutes ces raisons rendent compte de ce que non seulement nos expériences, mais aussi celles des auteurs modernes aient échoué dans leur but de provoquer des lésions chroniques de cirrhose.

Nous n'avons expérimenté que sur le cobaye. Les intoxications ont été pratiquées par deux voies : la *voie intraportale* et la *voie sous-cutanée*.

Par les *injections intraportales*, les lésions cellulaires n'apparaissent pas avant une heure et demie. Jusqu'alors, les cellules hépatiques semblent indifférentes à l'intoxication, même lorsqu'elles se trouvent au voisinage des gouttelettes grasses de l'huile phosphorée. Après une heure et demie, nous voyons des lésions dégénératives prononcées : dégénérescence granuleuse, même vacuolaire avec pycnose des noyaux.

Les lésions hépatiques au cours de ces injections intraportales sont précoces, mais d'une façon moins évidente que dans les injections intraportales hypotoniques. La cellule est frappée par l'intoxication, mais non par l'osmonocivité.

Quant aux résultats fournis par les *inoculations sous-cutanées*, ils ne se distinguent aucunement des faits connus antérieurement :

Après deux jours d'intoxication massive, on retrouve une congestion du centre du lobule avec dégénérescence granuleuse des cellules de cette région, tandis que les cellules périportales sont fortement atrophiées et dégénérées.

Après dix-sept jours, la dégénérescence grasse s'accuse au

centre du lobule. Partout, les cellules hépatiques montrent des figures de dégénérescence granuleuse avec altération du noyau, caryolyse ou pycnose. Les cellules intactes sont rares.

Enfin après quarante-quatre jours, la dégénérescence graisseuse s'est généralisée à tout le lobule. Les cytoplasmas sont profondément atteints. Le noyau est en voie de caryolyse et de dégénérescence vacuolaire. Si les doses de phosphore employées sont moins élevées, la dégénérescence graisseuse se limite au centre du lobule, et ce qui prédomine, c'est une dégénérescence granuleuse étendue avec altération du noyau.

Dans l'intoxication phosphorée, la dégénérescence granuleuse est la première altération, la dégénérescence graisseuse en est la transformation tardive. C'est une nécrose progressive, intense, généralisée de tout l'élément noble.

INTOXICATION MERCURIELLE. — L'examen anatomique du foie d'une malade morte dans le service du Dr Cettinger, dont l'observation a été publiée à la Société médicale des hôpitaux (8 fév. 1907), attira notre attention vers l'étude du pouvoir hépatotoxique des sels mercuriels. Le foie, au cours d'une intoxication, se charge de mercure, et si l'on compare les résultats des dosages pratiqués, on est étonné de voir que cette surcharge mercurielle est à peine moins intense au niveau du foie qu'au niveau des reins. Ainsi dans notre observation, le mercure décellé dans le foie atteignait 0,01 par kilogramme de foie, la proportion dans le rein étant de 0,02 par kilogramme. C'est probablement là, une cause des altérations hépatiques. *M. Le Noir* est particulièrement frappé de la fréquence des lésions hépatiques chez une de ses malades et il entreprend sur ce sujet des

recherches expérimentales. Le foie de la malade de *M. Letulle*, jeune femme de 26 ans, portait les traces d'une congestion intense avec petites ecchymoses sous-péritonéales. L'examen histologique fit découvrir de fines granulations graisseuses généralisées à un grand nombre de cellules hépatiques dans tous les lobules. Un certain nombre d'îlots congestifs montraient des capillaires lobulaires surdistendus par des globules rouges associés à une foule de polynucléaires, sans grandes lésions des trabécules adjacentes.

Les lésions présentées par notre malade furent aussi très prononcées et méritaient d'être étudiées au point de vue cytologique. Elles consistaient en une forte congestion du centre du lobule avec dégénérescence cellulaire granuleuse, pigmentaire et légèrement graisseuse de cette région ; la périphérie du lobule était relativement épargnée.

Une étude expérimentale de ces lésions s'imposait. Cette étude avait été antérieurement entreprise par *Théorari*. Cet auteur, par des injections de sublimé à des cobayes, injections dont la dose était de 30 à 40 milligrammes détermine des lésions qu'il étudie dix-huit à vingt-quatre heures après l'injection. L'intoxication est-elle aiguë ? Le réticulum protoplasmique a disparu, remplacé par des granulations acidophiles. L'intoxication est-elle plus lente ? Le réticulum est parfaitement visible, seulement il semble plus empâté que normalement. Beaucoup de cellules présentent de grosses vacuoles claires.

Nos expériences, dont nous avons antérieurement

publié les résultats, peuvent aussi se classer en deux catégories : intoxications brutales, intoxications prolongées.

Les intoxications brutales furent obtenues par des injections intrapéritonéales d'une solution de sublimé à saturation dans l'eau salée à 7 0/00. Les lésions cellulaires sont aussi précoces dans ces expériences que dans les cas d'injection intraportale d'huile phosphorée.

Après deux heures, les cellules avoisinant l'espace porte traduisent leur atteinte par une dégénérescence granuleuse au début, le noyau n'est pas altéré.

Après trois heures, les lésions s'accusent. Autour de l'espace porte, la condensation granuleuse se prononce, quelques vacuoles claires apparaissent dans le cytoplasma. Seulement à cette époque, ce n'est plus à ce niveau que prédominent les altérations. Un autre foyer dégénératif est apparu au centre du lobule. C'est lui, qui rapidement devient le pivot important des altérations. Entre les capillaires congestionnés du centre du lobule, les cellules montrent les lésions de dégénérescence amorphe acidophile, atrophique avec ou sans pycnose.

C'est au centre du lobule hépatique que dorénavant progressent les lésions. Après vingt-huit heures, les cellules dégénérées subissent une transformation grasseuse, qui traduit l'intensité de l'atteinte cellulaire.

Les intoxications lentes évoluent suivant les mêmes règles. Ainsi après trois mois d'intoxication les lésions se présentent avec une acuité marquée et prédominent aussi au niveau du centre du lobule.

Ces lésions consistent en une congestion diffuse, prédominant au centre du lobule, les veines sus-hépatiques et les capillaires

intercellulaires paraissent dilatées. Les cellules centrales du lobule sont uniformément granuleuses ou présentent un aspect amorphe, elles ont pris fortement les couleurs acides et sont réduites à des amas allongés dans le sens radiaire, rétractés dans le sens transversal. Elles contiennent des noyaux irréguliers en caryolyse. Dans la région moyenne du lobule ; la dégénérescence granuleuse n'offre pas encore l'intensité des dégénérescences centrolobulaires. Le cytoplasma est peu acidophile, peu ou pas rétracté, le noyau conserve un type normal. Encore moins altérées, les cellules de la périphérie possèdent seulement une surcharge granuleuse cytoplasmique.

Ce sont en somme les mêmes lésions que celles que nous avons signalées sur le foie de la malade observée avec le Dr Cettinger.

Il résulte donc de ces recherches que le mercure lèse la cellule hépatique et entraîne une nécrose lente du centre du lobule. Cette nécrose se fait d'une façon rapide et il nous a été impossible de suivre l'évolution tardive de la réparation, si bien que nous ne pouvons fixer la parenté qui relie cette dégénérescence cellulaire avec un processus de cirrhose.

INTOXICATION PAR L'ALCOOL. — Entreprendre l'historique complet d'une telle question serait s'exposer à une très longue étude. Nous nous bornerons aux travaux les plus importants, en renvoyant pour les renseignements plus détaillés à la thèse de Laffitte.

Toutes les expériences entreprises sur ce sujet n'eurent qu'un but : chercher à déterminer une cirrhose sur l'animal, démontrer ainsi que la maladie de Laënnec est bien le résultat de l'intoxication alcoolique. Nous serons brefs sur la contradiction bruyante de ces résultats.

Strauss et Blocq obtiennent une infiltration embryonnaire après sept mois d'intoxication alcoolique par cathétérisme.

Laffitte échoue dans ses expériences en donnant l'alcool mélangé à du son. Il n'obtient pas de cirrhose, mais une atrophie progressive des cellules hépatiques et de leur noyau.

Afanassiew procède de façon plus brutale (12 à 36c/m. cubes d'alcool à 40° par la voie buccale au lapin) et obtient une dégénérescence graisseuse périportale.

Von Kahlen, sur le chien, le lapin, le canard, la poule et le pigeon n'arrive à déterminer qu'une dégénérescence graisseuse, tandis que *De Rechter* après six mois d'expérience sclérose un foie de lapin.

Mertens procède différemment, il fait inhaler l'alcool à des lapins. Il obtient une dégénérescence graisseuse si la mort est précoce, par contre si l'intoxication est prolongée, il obtient un développement anormal du tissu conjonctif sous forme de travées unissant les espaces portes, plus tardivement unissant la veine porte à la veine sus-hépatique.

De même, avant *Mertens*, *De Grandmaison* à l'aide d'injections intrapéritonéales avait obtenu de la congestion, puis des foyers de nécrose, des îlots de réaction embryonnaire, enfin des îlots scléreux.

Plus près de nous, certains auteurs ont échoué dans des expériences semblables, nous citerons entre autres, *F. Klopstock*, *F. Ramond*, *Von Baumgarten*, qui n'ont obtenu par l'intoxication alcoolique que des dégénérescences cellulaires sans cirrhose et *Ch. Aubertin et Pierre Hébert*, dont le seul résultat expérimental fut une surcharge glycogénique avec hypertrophie considérable du foie. *G. Scagliosi* considère comme un adjuvant qui exalte fortement le pouvoir cirrhogène de l'alcool, l'irritation produite par une infection générale.

Cette diversité dans les résultats obtenus est toute la question de l'intoxication alcoolique. Chaque auteur se montre exclusif, la contradiction des expériences étran-

gères fait naître un doute. Tout d'abord, il y a la cause d'erreur déjà signalée : les cirrhoses spontanées du lapin. L'expérience est souvent pratiquée sur un animal ou une série d'animaux malades ; bien entendu les résultats obtenus seront entachés d'erreurs. En dehors de cette cause de contradiction, on peut aborder l'étude des observations publiées. Toutes sont vraisemblables, les lésions cellulaires sont plus fréquemment obtenues que les cirrhoses et cela tient à ce que l'alcool est presque aussi difficile à administrer que le phosphore. On a toujours trop de tendance à augmenter les doses, on obtient ainsi de la dégénérescence graisseuse. Aussi *Mertens*, qui fait inhaler son alcool, obtient des cirrhoses et cela sur des lapins en série, dont les premiers morts d'une intoxication rapide, ne montrent aucune autre altération qu'une atteinte cellulaire.

Les dégénérescences cellulaires, qui suivent l'intoxication alcoolique relèvent presque toujours du type : dégénérescence granulo-graisseuse (*Podwyssotsky*). C'est surtout vers cette dégénérescence cellulaire que notre attention a été portée, nous avons échoué dans la détermination d'une véritable cirrhose annulaire.

Les injections intraportales pratiquées à l'aide de solution d'alcool à 50° étaient des expériences entachées d'erreur. Les solutions employées n'étant pas en équilibre osmotique avec le milieu cellulaire la cellule devait subir une altération physique. Nous n'insisterons donc pas sur ces expériences, qui nous ont montré une dégénérescence granuleuse et vasculaire une heure après l'injection.

Dans l'intoxication suraiguë avec coma alcoolique, le foie de cobaye ne présente aucune altération une heure après l'injection; ce fait démontre que l'alcool n'entraîne pas facilement des lésions cellulaires du foie. D'autres expériences le confirment. Tel lapin reçoit quatre jours de suite une injection intraveineuse d'un centimètre cube d'alcool absolu dans du sérum, et ne présente aucune altération cellulaire cinq jours plus tard.

Ce n'est pas une règle, l'intoxication alcoolique dans une autre expérience donne des dégénérescences granuleuses autour de l'espace porte. Au voisinage de ces cellules altérées, le tissu conjonctif semble réagir; quelques macrophages, des karyokinèses traduisent un processus de réparation, la lésion destructive fut probablement plus étendue qu'il ne le paraît.

Dans les intoxications lentes, les lésions consistent surtout en dégénérescences granuleuses au début et bientôt graisseuses. En général, elles prédominent au niveau du centre du lobule, c'est à ce niveau que se montrent les premières vacuoles graisseuses. Les réactions conjonctives paraissent se produire sous la forme d'ébauche, les prolongements fibreux tendent à pénétrer autour des cellules les plus périphériques du lobule. Au niveau des espaces portes, on assiste à l'enkystement de certaines de ces cellules altérées. Nous n'avons pu produire de véritables anneaux de sclérose, nos expériences ne sont pas, il est vrai, suffisamment nombreuses et suffisamment prolongées pour que nous puissions en tirer une déduction pathogénique.

INTOXICATION PAR LA TOLUILÈNE DIAMINE. — La tolui-

lène diamine constitue parmi les substances connues et employées dans la technique de laboratoire une des plus fortement hémolytiques. Les travaux de *Stadelmann*, d'*Afanassiew*, d'*Engel* et *Kiener*, enfin de *Lapicque* et de *Vast* en font foi. Cette substance possède non seulement une action hémolytique puissante, mais encore une influence hépatotoxique considérable.

Stadelmann, chez le chien, pratique des injections de 10 centigrammes par kilogramme de toluilène diamine, la mort survient rapidement dans la nuit, ou bien il pratique pendant quelques jours des injections de 4 à 5 centigrammes par kilogramme. A l'autopsie, le foie de ces animaux est fortement gorgé de sang. Les cellules hépatiques, à l'examen histologique, sont finement granuleuses avec quelques granulations graisseuses, et parfois il est possible d'y déceler des cristaux de bilirubine et encore plus des masses amorphes. Chez les lapins des doses de 50 centigrammes à 1 gramme provoquent de même de semblables altérations de la cellule hépatique.

Les expériences d'*Afanassiew* aboutissent aussi à des résultats analogues, en ce qu'il est des altérations hépatiques. Il constate de plus qu'une intoxication chronique détermine non seulement une dégénérescence graisseuse prédominant au centre du lobule mais encore une infiltration cellulaire autour de la veine centrale et dans les espaces interlobulaires. C'est en somme le début d'une cirrhose toxique, à laquelle assiste l'expérimentateur. Il était logique de comparer l'action précoce et tardive de ce poison hépatolytique.

Gauckler, dans sa thèse, obtient aussi par la toluilène diamine des réactions interstitielles curieuses à rapporter. Sur quatre lapins intoxiqués pendant plusieurs semaines, trois montrèrent un début de cirrhose péri-angio-cholitique sans altérations cellulaires nettes.

Plus importantes, parce qu'elles se rapportent aux chiens,

sont les expériences de *Joannovics*. A la suite d'un empoisonnement chronique par la toluilène diamine, il signale chez le chien des lésions essentiellement périlobulaires. Elles consistent en une augmentation évidente des travées scléreuses, celles-ci paraissent, suivant l'expression même de l'auteur, avoir remplacé le parenchyme nécrosé. En même temps, les canaux biliaires montrent une prolifération considérable avec néoformation de capillicules.

Ces expériences ne permettaient plus de douter au sujet de l'action cirrhogène de la toluilène. Notre but fut surtout de rechercher comment se produit cette néoformation scléreuse et nous avons été étonnés de l'extrême difficulté que l'on rencontre avant d'obtenir la moindre réaction interstitielle. Pour éviter toute cause d'erreur provenant d'une cirrhose spontanée, nous avons pris comme sujet d'expérience le cobaye ou le lapin reconnu normal par examen histologique du foie.

Injections intraportales. — Les nécroses cellulaires sont excessivement précoces, se montrent déjà une demi-heure après l'injection, elles sont rapidement très étendues quoique toujours prédominantes autour de l'espace porte. Seulement, ces dégénérescences ne nous traduisent pas uniquement une atteinte par le toxique, mais encore une réaction physique provenant de l'absence d'isotonicité du liquide injecté.

Une expérience nous démontre l'importance de cette condensation osmotique, c'est une injection intra-péritonéale de 5 centigrammes de toluilène diamine.

Deux heures plus tard, la cellule hépatique ne manifeste pas encore son atteinte. A cette époque, il semble

que la toluilène soit déjà en partie absorbée et, comme le foie ne traduit pas encore son atteinte, c'est que la toluilène possède une action hépatolytique qui n'est pas très précoce.

Intoxications lentes. — Chez les animaux intoxiqués par la voie sous-cutanée, les lésions apparaissent rapidement ; elles sont déjà avancées douze jours après l'injection de toluilène en solution forte. Elles consistent surtout en dégénérescences granuleuses plus ou moins étendues avec atteinte du noyau. Jamais, chez le cobaye, nous n'avons assisté à la moindre réaction scléreuse ; ainsi chez un animal de 633 grammes, ayant reçu en six mois 2 gr. 42 de toluilène par la voie sous-cutanée, nous n'avons retrouvé à l'examen histologique du foie que des lésions parenchymateuses sans atteinte de la substance conjonctive.

Chez le chien, les injections de doses massives altèrent profondément le parenchyme hépatique. En quarante-huit heures, il est facile de provoquer, en même temps qu'un ictère prononcé, une dégénérescence suraiguë granulograsseuse du parenchyme hépatique, s'étendant à tous les éléments du lobule hépatique, aussi bien autour de l'espace porte qu'au centre du lobule.

Chez le lapin, en prolongeant l'intoxication par la toluilène diamine deux ou trois mois, nous avons pu assister par des prises successives et aseptiques de foie à l'évolution de lésions dégénératives cellulaires périportales, puis au développement, à leur voisinage, d'une lésion scléreuse conduisant au développement d'une cirrhose portale légère mais évidente.

En somme, la toluilène diamine, agent hépatolytique, est aussi un agent cirrhogène. Cette action cirrhogène se montre quand les doses employées sont légères et l'intoxication prolongée. La cirrhose évolue au voisinage d'altérations cellulaires évidentes. Dans les expériences de deux ou trois mois, les cirrhoses obtenues sont toujours très limitées au voisinage de l'espace porte.

INTOXICATION PAR LE CHLOROFORME. — Le chloroforme possède une propriété hépatotoxique fortement prononcée. Non seulement, c'est aujourd'hui un fait basé sur l'expérimentation, mais encore sur la clinique chirurgicale comme le démontrent les recherches récentes de *MM. Tuffier, Mauté et Auburtin*. Nous nous bornerons à n'étudier que les recherches expérimentales.

En 1866, *Nothnagel* le premier, cite les dégénérescences viscérales produites par le chloroforme.

Ungar et Junkers cherchèrent à obtenir des lésions, par inhalations chloroformiques. Sur le chien, chez lequel il est possible de prolonger une chloroformisation, ils provoquent une dégénérescence graisseuse. *Paul Bert* rapporte les mêmes résultats.

Strassmann étudie la possibilité de régénération des organes ainsi atteints. Il montre l'importance qu'il faut accorder aux éléments de moindre résistance individuelle de quelques animaux en expérience à l'égard du chloroforme.

Siegenbeek von Heuckelom sur le lapin, *Schuck* sur les singes et les chiens, *Mertens, Doyon, Morel et Billet*, tous ces auteurs signalent la profonde atteinte de la cellule hépatique après une intoxication chloroformique. Cette atteinte va souvent jusqu'à la dégénérescence granulo-graisseuse.

La dégénérescence graisseuse est parfois tellement prononcée que l'on discute sur l'origine de cette graisse. *Strassmann* remarque chez les animaux intoxiqués une augmentation de l'ex-

crétion azotée se basant sur ce fait, il affirme la dégénérescence et non l'infiltration graisseuse. *Ostertag*, par contre, pense que cette graisse du foie provient des métamorphoses graisseuses qui se produisent au niveau du cœur et des reins.

Les travaux de Doyon et de ses élèves démontrent que les graisses formées, dont quelques-unes sont des lécithines (1 gr. 23 pour 14 gr. 60 de graisse sur 100 grammes de foie intoxiqué), se forment au dépens de la cellule dégénérée par transformation du milieu cellulaire. Voici un tableau donné par Doyon, Morel et Péju qui confirme l'intensité de la dégénérescence graisseuse : 100 gr. de foie de chien normal donne 3 gr. d'extrait éthéré

—	—	intoxiqué au chlo-	
	roforme	6 à 14 gr.	—
100 gr. de foie de chien intoxiqué			
	au phosphore	10 à 23 gr.	—

Étudier l'évolution des lésions histologiques précoces et tardives, tel est notre but. Le chloroforme nous a permis d'obtenir des cirrhoses évidentes, dont nous avons suivi l'évolution progressive et c'est ainsi que nous avons relié étroitement la lésion cellulaire à la lésion interstitielle.

Lésions précoces. — *Tuffier, Mauté et Auburtin* insistent sur l'intensité des dégénérescences graisseuses. Pour ces auteurs, le protoplasma et le noyau seraient rarement altérés. Les dégénérescences se groupent autour de la veine centrale du lobule ; à ce niveau, une forte congestion dissocie la travée cellulaire et les éléments cytoplasmiques dégénérés présentent presque tous des vacuoles graisseuses plus ou moins volumineuses. Cette localisation des lésions au centre du lobule n'est pas admise par tous. Pour certains auteurs, ces

foyers dégénératifs restent localisés autour de l'espace porte au lieu de prédominer autour de la veine centrale.

Suivant le mode d'administration du chloroforme, les lésions sont plus ou moins profondes. Les inhalations répétées pendant treize jours consécutifs sur un même lapin ont déterminé des lésions peu marquées ; congestion centrolobulaire, et à ce niveau une légère infiltration très discrète. Les injections massives par contre donnent des altérations considérables : le tissu hépatique étant complètement dilacéré par des hémorragies (Auburtin).

Les recherches de *Tuffier et Auburtin* sont pleinement confirmées par nos expériences sur l'animal. Au moment où paraissait leur article dans la *Presse médicale* (16 mai 1906), nous terminions la mise au point d'une communication à la Société de biologie.

Après inhalations de dix minutes, nous n'avons constaté aucune lésion dégénérative. D'ailleurs, nous avons vu combien les chloroformisations doivent être prolongées chez l'animal pour être suivies de résultats.

Beaucoup plus actives, les injections intraportales d'un centimètre cube de chloroforme chez l'animal marquent déjà leur action sur le foie après une heure. C'est au niveau de l'espace porte que débent les lésions sous la forme d'une dégénérescence atrophique granuleuse acidophile et de nombreux noyaux montrent des lésions de pycnose. Plus au centre du lobule, les cellules paraissent intactes. En somme, les altérations prédominent au début autour de l'espace porte.

Les injections sous-cutanées provoquent bientôt une

localisation des lésions autour de la veine centro-lobulaire. Celles-ci progressent rapidement, et leur intensité dépasse bientôt celle des lésions périportales.

Les cobayes, qui meurent un ou deux jours après une injection sous-cutanée de dix gouttes de chloroforme anesthésique, montrent des lésions cellulaires d'une extrême intensité. Les cellules du lobule, en général, évoluent vers une dégénérescence granuleuse. Beaucoup de ces cellules présentent des pycnoses du noyau. Au centre du lobule, à cette dégénérescence granuleuse s'ajoute une dégénérescence grasseuse, en même temps que de nombreux globules rouges, entre les travées cellulaires, traduisent une congestion centro-lobulaire.

Voici d'autres animaux moins fortement intoxiqués, leur survie est prolongée jusqu'à cinq jours. Les lésions seront différentes suivant la dose de toxique employée. Un cobaye reçoit dix gouttes de chloroforme, il présente après cinq jours une dégénérescence granuleuse avec caryolyse de toutes les cellules hépatiques du lobule. C'est au centre du lobule que prédominent les lésions. A ce niveau, la nécrose est complète, les cellules possèdent rarement un ou des débris de noyau, le cytoplasma est souvent réduit à une agglomération de vacuoles grasseuses ou à une tache amorphe et acido-phile.

Plus intéressant est le foie d'un cobaye n'ayant reçu que dix gouttes en deux injections. On retrouve aussi une dégénérescence granuleuse avec caryolyse de toutes les cellules entourant l'espace porte dont certaines plus

profondes dans le lobule contiennent des vacuoles de graisse. De même les coupes traduisent une nécrose centrale représentée par une dissociation trabéculaire de cellules fortement granuleuses et grasseuses dont les noyaux sont presque toujours pycnotiques. La congestion prédomine aussi au centre du lobule. Seulement, à peu de distance de l'espace porte et autour de la zone dégénérative centrale, on découvre deux zones d'altérations spéciales :

Au voisinage de l'espace porte se voient de nombreuses cellules dont les noyaux présentent manifestement une *hypertrophie* considérable. Les caryosomes sont beaucoup plus nombreux que normalement, le réseau de l'ine affecte une grande netteté.

Enfin, dans la deuxième région spéciale, autour de la zone dégénérée centrale, entre les globules rouges, les polynucléaires et les cellules hépatiques jeunes, se voient de nombreuses figures de *karyokinèses* à leurs divers stades. Ces deux lésions traduisent l'intensité du processus réparateur, et il est intéressant de noter que les figures de réaction ne se produisent que sur les cellules nobles de l'organe. Cette réparation de l'organe hépatique se forme donc en partie par une multiplication de l'élément noble. Ce n'est pas dire que le tissu interstitiel assiste indifférent à cette rénovation cellulaire, il traduit lui aussi ce processus réactionnel ; la région du centre du lobule montre en effet de nombreuses cellules conjonctives jeunes parmi les cellules dégénérées, et au voisinage des mitoses cellulaires. Cette

réaction conjonctive se voit encore plus nettement, quand il s'agit d'intoxication chronique.

Lésions tardives. — Ces lésions tardives reproduites à l'aide des intoxications chroniques permettent dans une certaine mesure de suivre le processus réparateur et réactionnel du foie qui se développe sous la forme de cirrhose spéciale.

Mertens le premier, dans son admirable travail des *Archives de Pharmacodynamie*, étudie l'évolution de ce processus cirrhogène sur des lapins différents. Au début, il note des dégénérescences cellulaires ; puis une réaction locale cellulaire sous la forme de karyokinèses ; enfin une réaction conjonctive, qu'il a prolongée jusqu'à quatre ou cinq mois, au point d'obtenir des figures de cirrhoses.

Après cet auteur, *Marthen* obtient des cirrhoses en suivant la même technique.

Tuffier, *Mauté* et *Auburtin* ne sont pas allés jusqu'à la cirrhose, mais signalent néanmoins une réaction conjonctive. Chez un de leurs animaux, qui avait absorbé 50 centigrammes de chloroforme dans l'huile chaque jour pendant un mois, ils ont trouvé une prolifération conjonctive embryonnaire très marquée au niveau des espaces portes dont quelques-uns arrivaient à se rejoindre.

Plus récemment, *C. A. Herber* et *Wm. R. Williams* ont rapporté à la suite d'inhalations répétées chez le chien, la production de cirrhose interstitielle au voisinage de foyer de dégénérescence cellulaire. Le plus bel exemple est donné par l'expérience suivante : En six semaines, un chien supporte dix-huit anesthésies au chloroforme d'une durée d'une heure, il présente à l'autopsie des lésions de cirrhose manifeste.

Nous diviserons l'évolution des lésions tardives en deux phases : une première dans laquelle la lésion

reste essentiellement parenchymateuse et se montre susceptible de réparation complète, la seconde où la réaction interstitielle se développe et persiste après la cessation de l'intoxication.

Première phase. — Cette période se prolonge pendant un à deux mois. *Les lésions cellulaires sont, à cette époque, les seules altérations visibles.* Ce sont des dégénérescences granuleuses avec ou sans pycnose, la caryolyse paraît cependant plus fréquente que la pycnose, la dégénérescence graisseuse semble plus rare. Ces phénomènes dégénératifs se localisent particulièrement au centre du lobule, et paraissent moins avancés dans la zone périportale.

Cessons à cette époque l'intoxication. Le foie s'arrête dans son évolution morbide, et si nous examinons le même organe un mois plus tard, nous sommes étonnés des transformations dont il a été le siège. Les dégénérescences cellulaires ont disparu. Toute la structure cellulaire du lobule apparaît normale. De nombreuses cellules à double noyau, la fréquence du gigantisme nucléaire sont les seuls vestiges du processus réparateur manifesté par le tissu noble de l'organe. Tout autre est l'évolution si l'intoxication est prolongée au delà de deux mois.

Deuxième phase. — Après le deuxième mois, on remarque, au niveau de l'espace porte, la pullulation de cellules embryonnaires. Puis, des fibres de collagène apparaissent dans ce tissu néoformé, le foyer de sclérose en formation présente alors un aspect caractéristique qui va se prononcer plus tard. Les fibrilles de colla-

gène et les cellules conjonctives jeunes pénètrent de l'espace porte entre les cellules hépatiques les plus voisines (celles-ci sont déjà fortement altérées et frappées de dégénérescence granuleuse ou graisseuse). Le tissu fibreux progresse avec une évolution extensive, il isole bientôt les cellules nobles dégénérées autour desquelles il paraît se disposer avec une certaine prédilection. C'est pourquoi, le foyer néoformé contient parmi des cellules conjonctives, des cellules hépatiques en voie de nécrose. Dans ce foyer, le tissu scléreux prend bientôt un intense vitalité. On y voit des karyokinèses, des figures de macrophagie. Les cellules conjonctives à noyaux allongés se mettent de la partie. Le tissu fibreux se forme par la condensation progressive des fibres de substance collagène. Durant cette réaction conjonctive, la veine porte, les canaux biliaires semblent ne participer aucunement aux troubles lésionnels. Les espaces de Kiernan augmentent d'étendue, se rejoignent par leurs pointes, forment des anneaux scléreux.

En même temps, les veines sus-hépatiques se sclérosent, et le tissu scléreux pénètre entre les travées cellulaires les plus voisines. La cirrhose commence à être biveineuse. Les cellules hépatiques continuent pour leur compte leur évolution lésionnelle. Beaucoup se trouvent en dégénérescence granuleuse prononcée, d'autres conservent des caractères normaux. Ces dégénérescences cellulaires sont souvent accompagnées d'un autre type d'altération fréquent chez les lapins intoxiqués d'une façon lente : c'est une *dégénérescence claire*. Le protoplasma semble gonflé, plus volumineux que normale-

vacuoles claires, dont quelques-unes seulement se colorent par l'acide osmique, se développent, repoussent le noyau. Le noyau lui-même peut-être vacuolisé. En général, le noyau présente un contour irrégulier, ses caryosomes sont rares, il entre en caryolyse progressive.

Sur un lapin, dont nous avons pu prolonger l'existence *quatorze mois* et chez lequel nous avons établi une intoxication chronique et lente par des injections de chloroforme dilué dans l'huile de paraffine, nous avons obtenu une cirrhose qui, macroscopiquement, se montrait avec *l'aspect de foie roux et clouté*. Le parenchyme résistait à la coupe et criait sous le couteau. Cette cirrhose macroscopique, il nous a été facile d'en suivre la marche en trois prises aseptiques ; *nous avons nettement vu l'intensité et l'extension des dégénérescences cellulaires précéder et accompagner le développement du tissu fibreux*. En fin de compte, nous sommes arrivés à constituer une cirrhose *biveineuse* ayant une forte tendance à dissocier le lobule et constituant d'une façon évidente le début d'une cirrhose annulaire. Dans chaque îlot de tissu fibreux, se voyaient des cellules en dégénérescence granulo-graisseuse particulièrement marquée, encerclées dans le tissu fibreux, véritable signature de l'évolution cicatricielle et de l'envahissement conjonctif.

En même temps, chez ce même animal, nous avons déterminé une lésion sur laquelle nous trouvons intéressant d'insister en passant ; il s'agit d'une *splénomégalie*. La rate de ce lapin longuement intoxiqué atteignait 14 centimètres dans son plus grand diamètre et

un poids de 15 grammes. L'examen histologique nous montre que la lésion prédominante était une sclérose pulpaire avec réaction macrophagique, lésion fréquente au cours des cirrhoses (*Gauckler*).

En outre, pas de sténose portale manifeste, peu d'ascite. Aussi cette splénomégalie ne peut-elle être mise sur le compte d'une sténose portale, et c'est à ce sujet que cette curieuse observation mérite d'être signalée.

En somme, par le chloroforme, poison éminemment toxique pour la cellule noble, il est possible non seulement de créer une cirrhose analogue en beaucoup de points aux cirrhoses biveineuses, mais encore d'engendrer une splénomégalie considérable, qu'on ne peut s'empêcher de comparer aux splénomégalias des cirrhoses humaines.

Conclusions pratiques. — Cette étude expérimentale non seulement permet de comprendre certains accidents post-opératoires, mais encore elle autorise une conclusion pratique.

Tuffier, Auburtin et Mauté ont dégagé de leur travail cette conclusion importante : « Dans certains cas, heureusement rares, le chloroforme accumulé dans l'organisme à la suite de l'anesthésie, est capable de produire à distance des lésions irrémédiables et que le malade loin de la table d'opération, n'a pas encore échappé aux dangers de l'anesthésie. » Nous ne reviendrons pas sur l'étude des signes de l'intoxication post-anesthésique. Il nous suffit de signaler le grand nombre d'observations qui approuvent cette manière de voir.

G. Campora rapporte trois observations d'ictère à la suite de cure radicale de hernie. Il admet, comme condition favorisante, une altération antérieure de la cellule hépatique, *E. D. Tilford*, et *G. L. Falconer* signalent trois cas mortels chez l'enfant, *J. Crawford Renton* deux cas mortels chez l'adulte, suivis d'autopsie constatant une dégénérescence graisseuse du foie. *Guleke* rapporte l'observation d'une femme de 23 ans, morte quatre jours après une anesthésie chloroformique et qui présentait à l'autopsie une atrophie jaune aiguë du foie. Les deux observations de *A. Reggianini* se rapportent à des cas semblables.

Plusieurs conclusions pratiques peuvent être déduites de tels faits : *éviter la prolongation d'une anesthésie chloroformique, modérer l'absorption du toxique par des appareils inhalateurs, enfin et surtout éviter l'anesthésie chloroformique chez les hépatiques.*

Deux observations relatées par *Foa* démontrent le danger de l'anesthésie chloroformique chez les cirrhotiques.

De même, *Hébert et Dupont* rapportent l'observation d'un enfant de 12 ans, opéré pour une appendicite, cet enfant meurt après l'opération avec un ictère, le foie présentait des altérations de cirrhose au début.

Ces démonstrations suffisent pour mettre en garde les chirurgiens contre de tels accidents. Éviter la chloroformisation est une conduite sage dans toute cirrhose et pour l'éviter, nous croyons qu'il est utile de remplacer le chloroforme par de l'éther sulfurique.

Action de l'éther sur le foie. — Il nous a été possible d'injecter en deux fois sous la peau d'un cobaye 2 centimètres cubes d'éther sulfurique. L'animal survivait, était tué six jours plus tard, et ne présentait aucune altération de son parenchyme hépatique. Avec le chloroforme, la survie n'est possible qu'avec des doses dix

fois plus faibles et encore, le foie est toujours lésé.

Le foie possède donc des propriétés hépato-toxiques bien moins fortes que le chloroforme, et nous donnons comme exemple le cobaye qui a reçu 6 centimètres cubes d'éther sous-cutané en l'espace d'un mois, et qui ne présente aucune altération hépatique ni parenchymateuse, ni interstitielle. Donc, l'éther sulfurique n'est presque pas hépatotoxique chez l'animal.

Action des infections et toxines microbiennes.

Toute infection microbienne, lorsqu'elle agit durant une longue période et avec une virulence atténuée peut produire une cirrhose du foie. C'est aujourd'hui une notion admise par tous. Notre but n'est pas de reprendre entièrement ces expériences, mais de montrer qu'ici comme durant les intoxications, l'altération cellulaire est très précoce.

Hanot, un des premiers, entrevoit les altérations de cellules hépatiques dans l'infection. « Soumises à l'influence d'un agent irritant et destructeur tout à la fois, les cellules hépatiques ont répondu diversement. C'est là, sans doute, une pure question de dose du poison ou de résistance de l'élément imprégné. En un mot, les modifications karyokinétiques de la cellule hépatique signalent comme les autres lésions histologiques, le double travail irritatif et dégénératif que réalise le foie infectieux. »

Roger réalise de même à l'aide des injections intraportales de staphylocoque et de bacillus septicus putidus, *Tchawentzoff* à l'aide d'inoculations de bactérium coli, *Charrin* à l'aide du bacille pyocyanique, de profondes altérations nécrotiques du parenchyme hépatique.

A ces connaissances expérimentales s'ajoutent les connaissances fournies par l'anatomie pathologique. Le foie des péritonites, de l'appendicite surtout (Dieulafoy, Lorrain, Ménétrier et Aubertin, Beauvy et Chirié, Henri Rendu) des ulcérations intestinales, de la fièvre typhoïde (Ilanot et Legry) est connu. On décrit des stéatoses périportales et des nécroses centro-lobulaires (Aubertin, Boivin).

Dans toute grande affection, l'élément cellulaire semble être lésé et réagir le premier. Cette altération de l'élément cellulaire est d'une extrême précocité. Les expériences de *Sélinoff* le démontrent.

Cet expérimentateur injecte des cultures de vibrions cholériques dans les veines mésentériques. Il étudie ensuite l'évolution des altérations ainsi provoquées. Le lendemain de l'injection, le foie est déjà infiltré de polynucléaires. Les cellules hépatiques sont néanmoins rarement atteintes, une seule fois, l'auteur signale des figures de dégénérescence granuleuse avec caryolyse. Deux jours plus tard, les polynucléaires interstitiels ont encore augmenté, les cellules hépatiques sont toutes en dégénérescence granuleuse avec vacuolisation du cytoplasma et caryolyse du noyau. Au troisième jour, les dégénérescences s'accroissent, la graisse apparaît dans le cytoplasma, la chromatine du noyau se diffuse. Les quatrième et cinquième jours, de nombreuses karyokinèses se retrouvent sur les coupes et traduisent le processus de réparation. Six à sept jours après l'inoculation, on rencontre beaucoup de cellules à deux noyaux. Un lapin, examiné vingt jours après l'inoculation, n'a révélé à l'examen microscopique du foie, rien d'anormal.

La précocité des lésions nous paraît encore plus accentuée que ne le pense *Sélinoff*. Ainsi deux heures et demie après une injection intraportale d'un demi-centi-

mètre cube de culture d'Eberth ou de Gaertner de vingt heures sur gelose diluée dans du sérum à 7 0/00, l'examen histologique du foie montre, outre l'abondance des polynucléaires, des figures de dégénérescence granuleuse autour de l'espace porte. Cette localisation des lésions autour de l'espace porte n'est qu'un stade dans l'évolution du foie infectieux.

Bientôt, le centre du lobule s'altère et les lésions centrales deviennent rapidement prédominantes.

Ces altérations se réparent rapidement, puisque Selinoff ne retrouve aucune trace des lésions cellulaires après vingt jours. Nous avons de même vu un foie presque revenu à l'état normal huit jours après une injection intrapéritonéale d'un centimètre cube de culture de bacille d'Eberth.

Si la lésion progresse au contraire, c'est au centre du lobule, que se passent dorénavant toutes les transformations. La congestion débute en même temps qu'une dégénérescence granuleuse des éléments cellulaires, puis à mesure que l'infection s'accroît, les cellules deviennent acidophiles, vacuolaires, une pycnose du noyau se développe. Plus tard, le protoplasma contient des vacuoles graisseuses, c'est l'aboutissant de cette nécrose progressive.

A cette période encore, une rénovation est possible, des cellules hépatiques jeunes se retrouvent dans le foyer nécrotique, les karyokinèses apparaissent au voisinage, les cellules malades entrent en voie de résorption.

Pour étudier le rôle de l'infection et de la toxine,

nous avons répété les expériences de *Claude* à l'aide de la toxine staphylococcique. Cet auteur, utilisant successivement les toxines diphtériques, pyocyaniques, coli-bacillaires, tétaniques, streptococciques et staphylococciques, avait remarqué la fréquence des altérations cellulaires ; il avait vu que, dans les intoxications lentes, les dégénérescences cellulaires moins brutales sont bientôt accompagnées de prolifération du tissu conjonctif. Seulement, sa conclusion ne vient pas comme l'aboutissant logique de ses expériences. Il conclut en effet : « Quels que soient les agents toxiques, les plus grandes analogies existent dans le mode d'action de beaucoup d'entre eux... les uns frappent surtout les éléments nobles, les cellules glandulaires, les cellules épithéliales, et déterminent la stéatose et toutes les réactions inflammatoires ou dégénératives les plus diverses. Les autres atteignent plutôt le tissu conjonctif et sont les agents puissants de la sclérose. » *M. Ramond*, en même temps, détermine des dégénérescences graisseuses du foie en faisant absorber par la voie digestive des toxines coli-bacillaires à des rats blancs. Dans son travail, nous lisons cette phrase : par l'injection de toxique, on ne produit que la première phase de la cirrhose, la phase de dégénérescence cellulaire.

Les intoxications microbiennes se montrent donc aussi nocives que les infections. Ainsi, les lésions dégénératives sont fréquentes sur le foie des chevaux intoxiqués progressivement pour la production des sérums. *D. Rease et Richard M. Pearce*, dans un travail récent, insistent en outre sur les thromboses veineuses, qui se retrouvent

dans le foie de ces animaux. Ce n'est pas là une lésion constante. MM. *Auguste Pettit et Georges Loiseau* signalent au contraire sur douze chevaux ayant produit des sérums, le peu d'altération du foie au niveau duquel on ne retrouve parfois que des traces de cirrhose.

Les expériences restreintes, que nous avons entreprises, viennent entièrement à l'appui des idées classiques depuis Claude à savoir : que *l'intoxication microbienne possède un pouvoir hépato-toxique égal à celui de l'infection*.

Il fallait obtenir une sclérose à l'aide d'une infection pour démontrer nettement les relations, qui peuvent unir la lésion cellulaire à la lésion interstitielle. C'était répéter pour les infections ce que Claude avait fait pour les intoxications, c'était reprendre les expériences de *Krawkow*, de *V. M. Dantchakewa*, de *Dantschakoff-Giogorewski*.

Dantchakewa avait inoculé à six lapins des cultures vivantes de staphylocoques par la voie sous-cutanée. Quatre d'entre eux furent prolongés au delà de six semaines. Le foie présentait des lésions de cirrhose dont le tissu fibreux était formé de fibroplastes typiques et de foyers lymphocytaires.

Nous avons, de même, essayé de prolonger une infection staphylococcique chez les lapins. Sur deux animaux, la durée de l'expérience n'a pu dépasser un mois. C'est dire que le temps manquait pour déterminer de grosses altérations fibreuses. Néanmoins, les examens histologiques successifs sur l'un d'eux (183), ont permis de déceler l'évolution commençante d'une

réaction fibreuse. Dès les premiers jours de l'infection, on remarque une forte infiltration de cellules inflammatoires dans l'espace porte. C'est là que se condensent les lésions. Les vaisseaux biliaires paraissent le pivot de ces altérations. Autour de ces canaux, se groupent des polynucléaires, on y voit des figures de macrophagie. Les cellules hépatiques avoisinantes sont particulièrement altérées, leur cytoplasma montre une forte dégénérescence granuleuse et vacuolaire. Plus tard, un mois environ après le début de l'infection, les altérations cellulaires persistent, seulement la lésion portale s'est prononcée, les îlots scléreux se sont étendus, se rejoignent par leurs pointes, c'est le début d'une cirrhose biliaire.

En somme, nous appuyant sur quelques expériences, nous sommes en mesure d'affirmer que, *dans toute infection microbienne, la lésion cellulaire hépatique est très brécocce, et siège autour de l'espace porte au début. C'est à ce niveau, autour des canaux biliaires* (voie d'excrétion microbienne pour MM. Lemierre et Abrami) *autour des cellules hépatiques périportales aussi, que se développe le premier tissu fibreux de la cirrhose biliaire infectieuse* (quand l'infection est suffisamment atténuée pour permettre une survie).

Intoxications par les hémolysines et les cytotoxines

Les substances toxiques d'origine chimique, ou d'origine microbienne ne sont pas les seules à exercer une

action nocive sur le parenchyme hépatique. D'autres toxines d'origine biologique possèdent des propriétés analogues. Elles peuvent aussi entraîner des foyers de dégénérescence cellulaire, elles peuvent de même, lorsque leur action se prolonge, provoquer au niveau du foie une réaction scléreuse (réaction toujours très réduite et très limitée).

Parmi ces toxines de réaction humorale deux seules ont fixé notre attention : les hémolysines et les cytotoxines.

1° Action des hémolysines.

Il était important de connaître l'action des hémolysines sur le parenchyme hépatique. Aujourd'hui, l'existence des hémolysines se trouve signalée chez l'homme, c'est une question d'actualité. Longtemps considérées comme une simple réaction expérimentale du sérum d'un animal contre les globules rouges d'une autre espèce, les hémolysines ont été mises en évidence spontanément, sans injections de globules rouges préalable chez l'animal et chez l'homme.

Chez l'animal, *M. Léon Tixier* montre en effet que le sérum des animaux, auxquels on a déterminé expérimentalement une ulcération du pylore, possède parfois une forte propriété hémolysante pour les globules rouges de la même espèce. Cette substance jouerait de la sorte un rôle important dans la détermination de certaines anémies.

Chez l'homme, *M. Philippe Pagniez* avait antérieurement signalé, au cours de différentes affections (tuberculose pulmonaire, œdème aigu du poumon, paludisme, cirrhose mixte) la présence dans le sang d'une hémolysine capable de dissoudre les globules rouges normaux.

Au cours de l'ictère, *MM. Rist et Ribadeau-Dumas* montrent que le taurocholate de soude agit entièrement comme une hémolysine sur le sang et sur les organes hématopoïétiques.

Ce pouvoir iso-hémolytique est signalé encore par *Ascoli* dans diverses maladies infectieuses, par *Santini et Romani* dans des états généraux graves, par *G. A. Petrone* dans un cas d'anémie splénique et dans des cas de néphrite et de péritonite ; enfin par *Landsteiner et Leiner* chez plusieurs enfants. *Gaudeau* étudie chez l'enfant seulement l'action hémolytique au sérum d'enfant sur les globules rouges de lapin, sans s'arrêter aux effets iso-hémolytiques.

Tout récemment *MM. Chauffard et Jean Troisier* rapportaient une observation d'anémie grave au cours de laquelle le sérum contenait d'une façon incontestable une substance hémolysante, que l'on pouvait inactiver par le chauffage à 56°, comme les hémolysines sanguines.

Ainsi, l'existence chez l'homme de propriétés hémolysantes du sérum, n'est pas discutable dans certains cas. On comprend maintenant l'importance de l'étude de l'action hépatique des hémolysines, ce n'est pas une étude essentiellement expérimentale, l'application à la pathologie peut en être la conclusion.

Les hémolysines possèdent une action particulière-

ment nocive pour le foie. Cette action est précoce et s'accroît jusqu'à la production de sclérose sur les quelques animaux dont on peut obtenir une survie. La forte toxicité des hémolysines rend, en effet, extrêmement délicat leur maniement. Souvent, les animaux meurent quelques heures après l'injection ; rares sont ceux dont on peut prolonger la vie jusqu'à plusieurs jours.

Richard M. Pearce, un des premiers, étudie l'action des hémolysines sur le foie. Il injecte à des chiens des hémolysines provenant de lapins préparés par les globules rouges de chien. Dans les premières heures qui suivent l'injection intra-veineuse de ces hémolysines, une forte congestion se manifeste autour de l'espace porte. Bientôt les cellules avoisinantes s'altèrent. Chez un animal qu'il a pu prolonger jusqu'à trente-six jours, il a observé des lésions de cirrhose évidentes.

Nous avons répété de différentes façons les expériences de *Richard M. Pearce*. Le lapin et le chien nous ont paru les animaux sur lesquels l'expérimentation offrait le plus de chance de succès.

Extrêmement précoces, les lésions cellulaires se retrouvent déjà quarante-cinq minutes après une injection de sérum hémolytique (à la dose de 1 centimètre cube par kilogramme de chien).

Elles prédominent autour de l'espace porte. Le cytoplasma entre en dégénérescence granuleuse, acidophile, se creusant par endroits de vacuoles claires, le noyau se rétracte et devient pyknotique et irrégulier. En même temps, le lobule est fortement congestionné. Les capillaires intercellulaires sont bourrés de

globules rouges. Cette congestion va en diminuant à mesure que l'on s'approche du centre du lobule, où les cellules hépatiques d'ailleurs ont conservé un aspect normal. L'intégrité cellulaire du centrolobule, la prédominance des altérations autour de l'espace porte permettent, dans une certaine mesure, de suivre du centre à la périphérie l'évolution des lésions. La première altération paraît être la condensation cytoplasmique et l'aspect granuleux ; le noyau ne se modifie que plus tard.

Ces dégénérescences cellulaires périportales n'apparaissent pas seulement avec de fortes injections de sérum, mais encore avec des doses légères permettant une survie des animaux.

Ainsi, l'injection péritonéale de 5 centimètres cubes de sérum hémolytique à un chien de 10 kilogrammes permet une survie de quatre heures. L'examen histologique fait encore voir la persistance de la congestion périportale, mais, on remarque une dégénérescence granuleuse très acidophile de cellules hépatiques avoisinant l'espace porte, les noyaux de ces cellules sont profondément altérés.

Sur un autre animal l'expérience est prolongée jusqu'à huit jours. Les lésions hépatiques sont encore prononcées et diffuses. La congestion est en voie de disparition, mais les altérations cellulaires, par contre, se sont accusées. Chaque cellule atrophiée est fortement touchée par la dégénérescence granuleuse acidophile avec vacuole graisseuse et dégénérescence nucléaire prononcée.

Ces lésions diffuses ne sont pas constantes quand on emploie des doses encore moins fortes de toxine. On

détermine alors des lésions de nécrose localisée du parenchyme hépatique. Ces nécroses se cicatrisent et sont ainsi l'origine de noyaux fibreux.

Nous avons eu l'occasion sur un même chien d'examiner le foie vingt jours et quarante-cinq jours après l'injection de sérum hémolytique. Nous donnerons plus loin cette observation expérimentale particulièrement intéressante et nous nous contenterons d'en signaler ici seulement les points importants.

Vingt jours après l'injection intrapéritonéale de doses faibles d'hémolysine, les lésions des îlots dégénérés consistent en une congestion localisée ; mais ici les globules sont déformés, certains sont inclus dans des macrophages ; de nombreux polynucléaires, des cellules conjonctives jeunes à noyau arrondi se retrouvent dans un réticulum à mailles très fines de substance collagène. Parmi ces éléments, on voit quelques cellules hépatiques en dégénérescence granulo-graisseuse dont les noyaux se colorent mal. Ces îlots dégénératifs se retrouvent au voisinage de l'espace porte ou dans la partie moyenne du lobule.

Le quarantième jour, la cirrhose est en formation. Des cellules conjonctives à noyaux allongés sont apparues dans cet îlot, les fibrilles de substance collagène se sont particulièrement condensées à la périphérie de la zone malade. A l'intérieur, le réseau conjonctif est plus lâche, on y découvre quelques polynucléaires pyknotiques et dégénérés, quelques figures de macrophagie. Les cellules avoisinantes ont pris un aspect normal. La délimitation est nette entre le foyer en cicatrisation et le parenchyme avoisinant. Cette cirrhose cicatricielle produite par les injections d'hémolysines sera plus

longuement étudiée à l'occasion du processus cicatriciel de cirrhose.

Cause des lésions. — Quoi qu'il en soit, les hémolysines impriment d'une façon très précoce leur empreinte destructive sur le parenchyme hépatique. Nous avons vu, combien l'évolution des lésions est celle d'une altération nécrotique. Restait à expliquer cette action des hémolysines.

Richard M. Pearce, dans plusieurs travaux, cherche à démontrer que ces nécroses sont d'origine vasculaire. Ce qui se montre nocif dans le sérum hémolytique, c'est l'agglutinine et la précipitine, qu'il contient. Ces substances sont causes de thrombus hyalins, qui, se formant dans les capillaires hépatiques ou dans les vaisseaux, entravent la nutrition cellulaire, d'où nécrose.

Voici les preuves que l'auteur anglais apporte à l'appui de cette idée :

1° Chez les lapins, sur lesquels on a déterminé de l'hémolyse par injections répétées de sérum normal de chien, chez des chiens traités par le sérum de cheval hémolytique et peu agglutinant, on n'a jamais observé les nécroses caractéristiques.

2° L'action de la toluilène-diamine ne produit ni agglutination d'hématies, ni nécroses. Les injections de sang laqué ont été au même point de vue négatives.

3° Les injections intra-veineuses de globules rouges agglutinés par un sérum hémolytique, puis lavés, produisent les nécroses avec thrombus hyalins (moins marqués toutefois que les nécroses produites par les injections de sérum agglutinant).

De ces trois preuves, toutes prêtent à discussion. La première preuve ne tient pas compte de l'extrême puis-

sance hémolytique d'un sérum d'animal préparé. La deuxième s'appuie, en ce qu'il est de la toluilène sur une notion fausse. La troisième n'est pas à vrai dire une preuve négative, c'est une notion courante connue antérieurement analogue à l'injection de poussières fines dans la circulation, mais qui ne retire rien au pouvoir hépatotoxique du sérum hémolytique.

Nous croyons en effet que les hémolysines agissent par une puissance hépatotoxique spéciale. L'extrême précocité des altérations cellulaires et leur disposition périportale, l'intégrité du centre du lobule, qui devrait au contraire le premier entrer en dégénérescence s'il s'agissait d'une oblitération vasculaire, sont deux raisons importantes, qui nous font repousser la conception de Pearce et admettre l'existence d'un pouvoir hépatotoxique des hémolysines. C'est, en somme, élargir la notion de spécificité du sérum hémolytique.

ACTION DU SÉRUM D'ANGUILLE SUR LE FOIE. — Pour appuyer cette manière de voir, nous avons expérimenté à l'aide du sérum d'anguille. Celui-ci possède une très forte puissance hémolytique, sans agglutinine, ni précipitine (*Camus et Gley*). D'après la conception de *Pearce*, il devrait ne pas léser la cellule hépatique. C'est le contraire. La lésion hépatique apparaît assez précoce, et si nous n'avons pu la suivre jusqu'à la nécrose avancée, nous l'avons du moins étudiée jusqu'à la nécrose cellulaire.

Le sérum qui nous sert dans nos expériences provenait de trois anguilles. La saignée fut pratiquée aseptiquement au gros vaisseau de la base du cœur (nous

remercions *M. Auguste Pettit* de nous avoir guidé dans cette délicate manipulation). Le sérum, après rétraction du caillot, fut dilué dans une solution chlorurée sodique à 80/00 suivant des titrages variables. Les injections de sérum furent pratiquées par la voie intra-veineuse, sous-cutanée ou intra-péritonéale au jeune lapin ou au cobaye.

Les altérations cellulaires, que détermine l'injection du sérum d'anguille, se montrent avec une certaine rapidité. Déjà, après quatre heures d'intoxication brutale (3 gouttes de sérum par la voie péritonéale), on observe, outre la congestion du centre du lobule, une dégénérescence granuleuse déjà marquée des cellules centrales. Mieux encore, après cinq minutes d'intoxication, quelques lésions se montrent sous forme de dégénérescence granuleuse périportale, seulement ces lésions ne se présentent pas d'une façon constante.

Ces lésions hépatiques semblent en effet bien moins précoces que d'autres altérations viscérales comme celles des tubes contournés du rein. *M. Auguste Pettit* en examinant les reins d'animaux tués rapidement par l'injection intra-veineuse de sérum d'anguille en cinq à dix minutes, a observé des lésions structurales des éléments constitutifs du rein (dégénérescence claire des cellules des tubes contournés et formation de cylindre). C'est dire que ce poison possède une action à la fois hémolytique et cytolytique.

Les lésions de cytolysé hépatique consistent surtout en dégénérescence granuleuse péri-portale et même centrolobulaire avec pycnoses fréquentes. C'est en effet

un poison, qui détermine avec une certaine prédilection la condensation pycnotique du noyau. M. A. Pettit insiste sur cette particularité. Étudiant les lésions de la portion glandulaire de l'hypophyse de certains oiseaux (poules et pigeons) provoquées par l'injection de sérum d'anguille, il signale l'abondance des pycnoses et la précocité de leur apparition. Cette particularité se retrouve quoique moins accusée et moins précoce au niveau des cellules hépatiques.

Ces nécroses cellulaires peuvent évoluer vers la résorption définitive. Nous avons assisté à la réparation de ces lésions par karyokinèses sur un de nos animaux.

L'extrême difficulté que présente cette expérimentation, à cause de la toxicité du sérum, nous a empêché de prolonger nos expériences jusqu'à l'apparition d'une cirrhose. Cette cirrhose n'aurait pas fait défaut si nous en croyons les coupes d'un foie de cobaye intoxiqué pendant vingt et un jours. Celles-ci nous montraient une légère sclérose périportale en voie de formation, les espaces portes s'unissaient par leurs pointes en certaines régions et des prolongements du tissu fibreux pénétraient entre les cellules les plus périphériques de l'espace porte.

En somme, le sérum d'anguille, sérum fortement hémolytique ne contenant ni précipitine, ni agglutinine, possède non seulement une action nocive sur le globule rouge, mais encore une action nécrotique sur la cellule parenchymateuse du foie comme sur celle du rein.

Pourquoi les hémolysines des sérums préparées par injections de globules rouges, ne possèderaient-elles

pas une action cytolitique? Les faits nous semblent le démontrer et portent une forte atteinte à la doctrine classique de la spécificité des sérums.

2° Action des cytotoxines hépatiques.

Les cytotoxines, obtenues par injections de cellules hépatiques, ou par injections de nucléo-protéides hépatiques, peuvent apparaître dans des circonstances différentes. En injectant à un lapin de la substance hépatique d'une autre espèce animale, de cobaye par exemple, il se forme dans le sang du lapin une substance cytolitique pour le foie de cobaye. Cette toxine est une hétéro-hépatotoxine. Par contre, si le foie injecté au lapin provient d'un lapin, la substance cytolitique est une iso-hépatotoxine, et si le foie injecté est celui de l'animal, une auto-hépatotoxine.

HÉTÉRO-HÉPATO-TOXINE. — *Historique.* — Parmi les cytotoxines étudiées les cytotoxines hépatiques furent les premières.

C'est en 1900, que *M. Delezenne* rapportait le résultat de ses expériences. Il avait injecté à des canards et des lapins une émulsion de foie de chien. Après quelques injections espacées de huit à dix jours, il avait obtenu un sérum fortement hépatotoxique. A raison de 2 à 4 centimètres cubes par kilogramme d'animal, ce sérum suffit pour entraîner une mort rapide avec signes d'insuffisance hépatique (diminution considérable de l'urée, augmentation parallèle de l'excrétion des sels ammoniacaux dans les urines). L'examen histologique du foie de ces ani-

maux fait découvrir tous les degrés d'une dégénérescence graisseuse des cellules hépatiques.

Les expériences de *Deutsch* conduisent aux mêmes constatations ; cet auteur opère avec le lapin et le cobaye. Le sérum du lapin préparé gonfle *in vitro* les cellules hépatiques du cobaye, et par injection péritonéale détermine une nécrose des parties superficielles du foie.

Par contre, *Schutze*, en injectant du foie de cobaye au lapin n'arrive pas à faire naître dans le sérum de cet animal une cytotoxine.

En France, *MM. Albarran et Léon Bernard*, au sujet d'une étude sur les cytolysines rénales, étudient les altérations hépatiques produites par ces toxines, et les comparent aux altérations rénales produites par les cytolysines hépatiques. Ces recherches aboutissaient à la négation de la spécificité des sérums ainsi préparés.

En Italie, *M. Marrassini Alberto* a l'ingénieuse idée d'employer, pour l'étude de ces sérums spécifiques, les nucléo-protéides du foie. Il remarque que l'injection de nucléo-protéide du foie de lapin à un autre lapin donne aussi bien des lésions rénales que des lésions hépatiques. Ces altérations sont plus nettes, lorsque l'injection est pratiquée par la voie péritonéale. Donc, ces nucléo-protéides possèdent une toxicité propre, moins intense cependant que celle du sérum des animaux ainsi préparés par les injections de nucléo-protéides. Ces sérums cytotoxiques ne se montrent cependant pas spécifiques. Dans plusieurs articles, *Marrassini* développe cette idée de la non-spécificité des prétendues cytotoxines. Il montre, que toute toxine, que ce soit une néphro ou une hépato-toxine, possède une action nocive s'étendant à la fois aux deux organes. Il n'existe pas de cytotoxine spécifique, telle est la conclusion de l'auteur italien.

Les expériences continuent sur ce sujet, et en 1904, les communications successives de *MM. Henri Bierry et Auguste Pettit, Bierry et Mayer* attirent de nouveau l'attention sur les hépato-toxines. Ces auteurs adoptent le manuel opératoire de Marras-

sini. Pour préparer les animaux, ils ne se servent plus de foie broyé, ce qui exposait à injecter du sang et ainsi à former des hémolysines, mais ils recourent aux nucléo-protéides. Ce n'est plus le foie que l'on injecte, mais la partie noble de ces albumines. En sept à huit injections intra-péritonéales au lapin espacées de huit jours d'intervalle, on injecte chaque fois 20 centigrammes d'une émulsion de nucléo-protéide de foie de chien. Huit jours après la dernière, le sang de l'animal ainsi préparé est recueilli, et le sérum en est injecté à la dose de 15 à 10 centimètres cubes dans le péritoine de chien de 12 à 15 kilogrammes. Ces animaux ne tardent pas à maigrir, ils sont abattus, leurs urines contiennent du glucose. A la mort, le foie montre des lésions de congestion avec dégénérescence grasseuse vacuolaire et granuleuse des cellules. Ces effets se produisent de la même façon quand le sang hépatotoxique a été chauffé à 55° pendant vingt minutes. Donc, la cytotoxine n'est pas détruite par la chaleur à 55°, c'est une toxine thermostable.

Cette technique des injections de nucléo-protéides n'est pas acceptée par tous les expérimentateurs. *Pearce* fait encore des injections d'organe lavé et obtient ainsi un sérum cyto et hémolytique. Ces résultats ébranlent un moment la notion de spécificité des sérums hépato-toxiques. *Cioffi* de même met en doute cette spécificité, et si *Sivré* parle de pouvoir spécifique, c'est en ajoutant, que ces effets sont extrêmement variables, pouvant parfois effleurer la cellule hépatique, d'autres fois y provoquer des altérations profondes du protoplasma, du noyau et de la membrane nucléaire.

En 1905, de nouveaux travaux sont publiés sur ce sujet. *MM. Doyon* et *Petitjean* injectent au chien du sérum de canard préparé au foie de chien et observent non seulement des altérations hépatiques mais des altérations de la coagulabilité du sang.

Woltmann étudie divers sérums cytolytiques. Tous ne sont pas rigoureusement spécifiques, certains même, particulièrement le sérum hépato-toxique, ne possèdent pas une action nettement définie.

C'est aussi l'opinion de *Pearce*. Cet auteur montre que les lésions produites sur le foie par les injections de sérum préparé sont entièrement analogues à celles que provoque l'injection d'hémolysine.

D'après *Beebe*, l'absence de spécificité des sérums préparés par *Pearce* vient de ce que l'injection d'organe lavé fait apparaître à la fois des agglutinines, des hémolysines et des cytotoxines. Pour obvier à cet inconvénient, l'auteur anglais a recours aux injections de nucléo-protéides suivant la technique de *Bierry* et *Mayer*. Il a ainsi obtenu des sérums hépato-toxiques qui déterminent des nécroses hépatiques en épargnant les reins, la rate et le pancréas, sans provoquer même d'albuminurie.

Ce n'est pas tout. *Pearce* et *H.-G. Jackson*, à la suite de *Beebe*, reprennent leurs recherches. Ils emploient les nucléo-protéides et même l'acide nucléinique des organes pour la préparation des animaux. Or, contrairement à ce que l'on attendait, les sérums cytotoxiques ainsi préparés se sont montrés dépourvus de toute spécificité, et en aucun cas, on n'a constaté de lésions constantes quel que fût le sérum utilisé. En France, *Armand Delille* et *E. Leenhardt* ont récemment abordé cette troublante question de la spécificité des sérums cytotoxiques. Les sérums préparés par les nucléo-protéides de foie possèdent pour eux une action bien plus spécifique que les sérums préparés par l'extrait brut de l'organe. Ainsi, ils injectent dans les centres nerveux ce sérum hépatotoxique, et n'obtiennent aucune réaction nerveuse, contrairement à ce qu'il se produit quand le sérum est celui d'un animal préparé à la macération totale du foie.

Enfin, tout récemment, *MM. Bierry, Pettit et Schaeffer* rapportent à la Société de Biologie le résultat de leurs recherches. Pour eux, les cytotoxines hépatiques atteignent toujours et fortement le parenchyme rénal, elles ne possèdent donc qu'une spécificité très discutable.

Ainsi à l'époque actuelle, la notion des hépato-toxi-

nes ne fait plus le moindre sujet de doute pour personne. Ce qui reste discutable, c'est leur spécificité. Nous montrerons, à l'occasion de nos recherches sur la réaction de fixation, combien cette spécificité est relative; dans ce chapitre, notre attention est surtout dirigée, non vers la critique de la spécificité, mais vers l'étude des lésions hépatiques ainsi produites et vers leur évolution.

Technique. — Nous avons eu recours, pour préparer nos animaux, aux injections nucléo-protéides de foie. Cette substance fut extraite du foie broyé et lavé d'après la technique de Bierry et Mayer.

Le foie macère pendant vingt-quatre heures à la glacière en présence de cristaux de thymol dans une solution de carbonate de soude à 2 0/00. Après ce séjour, on filtre le mélange. La solution filtrée est précipitée ensuite par l'adjonction de quelques gouttes d'acide acétique. Dès qu'il se forme des flocons blanchâtres de nucléo-protéides, on arrête l'addition d'acide; il est bon de ne pas trop acidifier le milieu, les nucléo-protéides se dissolvant en milieu trop acide. Filtrer de nouveau, laver le filtre à l'eau acidulée puis à l'eau distillée, et dissoudre le précipité recueilli sur le filtre à l'aide de la solution de carbonate de soude. Bierry et A. Pettit recommandent de répéter la précipitation et la filtration, nous nous sommes contentés de cette première manipulation, la deuxième entraînant souvent une grosse perte de nucléo-protéide.

Au lieu d'employer les nucléo-protéides à l'état d'émulsion dans le sérum, comme le font presque tous les expérimentateurs, nous les avons injectés à l'état de solution alcaline. Pour chaque injection, nous avons employé en général un extrait différent.

Nos solutions alcalines préparées toujours de la même façon contenaient entre 14 et 22 grammes par litre de nucléo-protéide, ce qui correspondait à 0,014 ou 0,022 par centimètre cube.

On pratiquait pendant un mois ou deux, tous les trois ou dix jours, une injection intra-péritonéale à la dose de 20 centimètres cubes chaque fois d'une solution ainsi obtenue à un animal. Dix à quinze jours après la dernière injection, l'animal était saigné aseptiquement à l'aide d'une canule de verre dans la carotide. Le sérum était conservé à la glacière.

Les résultats obtenus par injections de ces sérums hépatolytiques sont indépendants le plus souvent de la provenance du sérum, nos animaux étant presque toujours préparés de la même façon à l'aide de nucléoprotéides hépatiques. Une division s'impose, les lésions varient suivant que les injections ont rapidement tué l'animal ou lui ont permis une plus ou moins longue survie. Nous distinguerons donc l'action précoce et rapide, l'action moyenne de durée (5 à 15 jours) et l'action tardive (1 à 2 mois).

Action précoce et rapide. — Lorsque l'animal succombe en douze ou vingt-quatre heures, les lésions hépatiques consistent en une dégénérescence granuleuse accusée avec lésions nucléaires sous la forme de pycnose et de caryorrexie. Ces dégénérescences accompagnées d'atrophie des cellules peuvent atteindre déjà le stade vacuolaire et graisseux. Elles se localisent particulièrement sur les cellules du centre du lobule et des zones périportales. La partie moyenne du lobule n'est pas épargnée, on y voit de nombreuses figures étoilées.

Action de durée moyenne. — Chez deux cobayes, la durée de l'expérience est de cinq jours. Les lésions constatées à l'autopsie sont à peu près du même ordre. Le péritoine contient un épanchement séro-sanguinolent

et des fausses membranes fibrineuses, le foie est particulièrement congestionné.

A l'examen histologique, on découvre une congestion généralisée à tout le lobule, mais prédominant au centre. A ce niveau les cellules hépatiques sont frappées de dégénérescence granuleuse avec pycnose du noyau.

Dans le foie d'un cobaye et d'un chien, nous remarquons déjà cinq jours après l'injection de sérum hépatotoxique, des foyers de cellules conjonctives jeunes au niveau de l'espace porte. C'est le début d'une réaction interstitielle.

Sur un autre chien, l'expérience est prolongée pendant quinze jours. Deux prises de foie, l'une au troisième jour, l'autre au quinzième jour, nous permettent de suivre l'évolution des lésions hépatiques. Le premier examen fait découvrir une congestion diffuse du lobule avec légère dégénérescence granuleuse des cellules qui avoisinent l'espace porte. Douze jours plus tard, le deuxième examen du foie faisait remarquer l'abondance de cellules en dégénérescence granuleuse et vacuolaire au niveau de l'espace porte et au centre du lobule. La congestion est moins prononcée. Il est facile de voir que les lésions se sont accusées au deuxième examen, cette évolution progressive des altérations est commune au cours des altérations par les hépatotoxines.

Action tardive. — Nous avons vu avec quelle constance et même quelle précocité un sérum hépatotoxique donne des altérations cellulaires dans le parenchyme hépatique. Que deviennent ces lésions ?

Peuvent-elles être l'origine de cirrhoses ? C'est le point que nous devons chercher à éclaircir. Il nous fallait prolonger l'action des cytotoxines, les injecter à faibles doses et ainsi obtenir une plus ou moins longue survie.

Nos résultats sont loin d'offrir une constance régulière. Les lésions diffèrent souvent suivant la toxicité du sérum et suivant la dose injectée. Elles sont plus ou moins étendues, plus ou moins profondes. Mais, si leur degré varie, leur existence du moins ne fait pas le moindre doute. Le parenchyme hépatique est même fortement intéressé.

1° *Altérations macroscopiques.* — Les altérations macroscopiques, d'ailleurs, se présentent avec des caractères constants. Un mois ou trois semaines après une injection de sérum hépato-toxique aseptique, le péritoine porte les traces d'un péritonite subaiguë. Un liquide clair et filant s'écoule à son ouverture, les anses intestinales sont agglutinées par des adhérences qui les unissent d'autre part au péritoine pariétal. Quant au foie, il est enfoui dans un foyer d'adhérence, cette péri-hépatite unit intimement le foie au diaphragme. La capsule hépatique est épaissie et prend l'aspect typique du foie glacé. Le foie n'est pas le seul organe entouré d'une telle réaction, on retrouve autour de la rate une périsplénite adhésive. Cette périsplénite est tellement considérable qu'il est souvent difficile de disséquer la rate.

2° *Altérations histologiques.* — Après un mois d'expérience, les altérations cellulaires consistent, comme

après quinze jours, en des figures de dégénérescence granuleuse ou granulo-graisseuse avec ou sans pycnose du noyau. Ces dégénérescences se localisent de même autour de l'espace porte et au niveau du centre du lobule.

Quant à la réaction interstitielle, elle se montre surtout au niveau de l'espace porte sous la forme d'amas de cellules conjonctives jeunes et de polynucléaires. Dans ces îlots, apparaissent des fibres collagènes, qui envoient des expansions réticulaires entre les cellules hépatiques les plus voisines et aussi les plus frappées par la dégénérescence granuleuse. Bientôt, l'espace porte est devenu fibreux, il envoie des prolongements vers les espaces environnants. Ce tissu de sclérose étouffe presque toujours des cellules hépatiques fortement dégénérées avec un noyau en pycnose.

Cette réaction conjonctive se montre encore plus accusée au niveau de la capsule hépatique. Ici on découvre une zone épaisse formée de la juxtaposition de cellules conjonctives, de polynucléaires et de cellules hépatiques profondément altérées. Entre les cellules, l'infiltration de fibrilles conjonctives est déjà serrée. Ce tissu ne reste pas localisé à la capsule, il plonge par endroits dans le parenchyme, esquissant l'aspect d'une cirrhose annulaire.

Par des prises successives de foie, nous avons étudié la marche de ces lésions. Nous sommes arrivés aux conclusions suivantes :

L'altération cellulaire est toujours primitive, elle peut

se réparer sans apparition de tissu fibreux, ou bien, *il se produit un afflux de cellules conjonctives, qui entourent et enkystent pour ainsi dire les cellules altérées, c'est l'origine de la CICATRICE FIBREUSE.* Ces altérations prédominent toujours au voisinage de l'espace porte.

Ces expériences démontrent d'une façon suffisante l'action hépatolytique des sérums d'animaux préparés par les nucléo-protéides hépatiques d'un autre animal. *Les lésions cellulaires ainsi provoquées sont précoces,* et, lorsque les injections sont répétées, on peut voir *survenir une réaction conjonctive avoisinante.*

Spécificité des sérums hépato-toxiques. — Dans plusieurs cas, nos sérums ne se sont pas montrés hémolytiques. Aussi, croyons-nous que si les sérums préparés par *Pearce*, en Angleterre, par *Michaelis et Fleischmann* en Allemagne, se montrent hémolytiques, cela tient à ce que le foie injecté pour la préparation des animaux n'est pas entièrement débarrassé des traces de sang. Ce pouvoir hémolytique n'apparaît pas si les animaux sont préparés par des injections de nucléo-protéides.

Si le sérum hépato-toxique n'est pas en général hémolytique, on ne peut pas dire non plus qu'il soit spécifique. *MM. Bierry, Pettit et Schaeffer* ont récemment montré que le sérum hépato-toxique se montrait toujours fortement néphro-toxique. Nous avons montré dans la même séance de la Société de Biologie que les quelques examens que nous avions pratiqués, venaient à l'appui de l'opinion de Bierry, Pettit et Schaeffer.

D'autre part, en recherchant *l'action hépato-toxique des sérums néphrolytiques*, nous sommes arrivés à des conclusions analogues. Ces sérums altèrent profondément la structure du parenchyme hépatique. Joignons à ces expériences celles d'Abrami (1) qui, à l'aide des sérums surréno-toxiques ont provoqué les altérations hépatiques et nous aurons suffisamment de preuves pour affirmer que : TOUT SÉRUM CYTOTOXIQUE EN GÉNÉRAL POSÈDE UNE ACTION NOCIVE POUR LE PARENCHYME HÉPATIQUE. De même *tout serum hépato-toxique peut altérer le parenchyme rénal*. Seulement les lésions provoquées sur l'organe contre lequel le sérum est préparé sont toujours plus intenses que celles retrouvées au niveau des autres organes. *C'est dire qu'il n'existe pas de sérum véritablement spécifique, on peut seulement affirmer qu'il s'agit d'une SPÉCIFICITÉ RELATIVE*. Les conclusions de ces recherches histologiques seront approuvées plus loin par celles que l'on peut déduire des réactions de fixation.

ISO-HÉPATO-TOXINE. — *Ehrlich et Morgenroth* dans leurs expériences classiques injectaient le sang d'une chèvre à une autre chèvre, et ainsi provoquaient l'apparition, dans le sang de la chèvre préparée, d'un sérum hémolysant les globules rouges de la chèvre saignée. Cette expérience fixait d'une façon définitive l'existence d'une iso-lysine.

Les premiers, *Hulot et Ramond* appliquent cette idée à l'étude

1. Nous tenons à remercier notre collègue et ami, Abrami, de son obligeance à nous communiquer le résultat d'expériences encore inédites.

des cytolysines hépatiques, ils injectent au cobaye du foie du cobaye en suspension dans du sérum artificiel. Ils signalent à la suite de ces expériences (2 à 3 mois) des altérations de dégénérescence graisseuse du centre du lobule. Ils avaient entrevu l'existence des iso-hépatotoxines.

M. Marrassini Alberto, plus tard, injecte à un animal, non du parenchyme hépatique, mais des nucléo-protéides du foie d'un autre animal de la même espèce. Il est frappé non seulement de la toxicité considérable de ces injections, mais encore de la toxicité intense du sérum des animaux injectés. Les sérums ainsi préparés sont plus toxiques que les nucléo-protéides injectés, seulement cette toxicité, loin d'être spécifique, se marque autant sur le parenchyme rénal que sur le parenchyme hépatique. Les expériences de cet auteur portent ainsi atteinte à la doctrine de la spécificité des sérums cytotoxiques.

Nos expériences ne concordent pas entièrement avec celles de l'auteur italien. Nous avons fréquemment injecté à des animaux des nucléo-protéides de foie de la même espèce, rarement nous avons observé des lésions prononcées du parenchyme hépatique. Le plus souvent, il ne s'agissait que d'altérations légères ; des dégénérescences granuleuses limitées se voyaient autour des espaces portes. Les reins, le plus souvent, paraissaient indemnes de toute altération. La toxicité des nucléo-protéides hépatiques est donc relativement peu élevée ; en tout cas, elle est bien au-dessous de la toxicité des sérums des animaux préparés par des injections répétées de nucléo-protéides de foie.

Il est donc possible de préparer un lapin par exemple par des injections de foie de lapin, et le sérum de l'animal ainsi préparé possède un pouvoir toxique surtout

prédominant pour le foie de lapin. Ces iso-lysines dont la spécificité est aussi discutée et discutable que celle des hétéro-lysines, présentent aussi un pouvoir toxique général moins élevé. Ce pouvoir toxique varie suivant l'espèce animale employée, et aussi suivant l'animal. C'est pourquoi, les résultats expérimentaux ne se montrent pas toujours avec cette régularité, avec cette constance qui caractérisent les intoxications par les substances chimiques.

Nous avons utilisé comme animaux d'expérience : le cobaye, le lapin et le chien.

Chez le cobaye, déjà huit jours après l'injection intrapéritonéale de sérum iso-hépto-toxique, on observe une dégénérescence granuleuse péri-portale et localisée à la partie moyenne du lobule sous la forme de figures étoilées. Ces lésions dégénératives ne se montrent pas très étendues. Aussi, à une période tardive, quarante et un et quarante-trois jours après l'injection, la réaction cirrhotique qui se manifeste au niveau de l'espace porte se trouve très limitée. Néanmoins, les flots fibreux des espaces portes se réunissent plus ou moins par leurs pointes inter-lobulaires, figurant ainsi une véritable cirrhose biliaire. Cette substance fibreuse enserme dans ses fibres des cellules plus ou moins dégénérées avec pycnose du noyau. En même temps que se produit l'enkystement des cellules dégénérées, on retrouve à quelques distances de la travée fibreuse des figures de mitose en pleine évolution équatoriale.

Ces lésions hépatiques ne sont pas les seules, l'examen du parenchyme rénal nous a montré que lui aussi

souffrait de l'atteinte toxique. Les tubes contournés frappés d'une manière inégale et irrégulière sont en tuméfaction trouble avec chute de la brosse. Cette altération rénale montre donc que si ce sérum cytotoxique possède un pouvoir cytolytique, celui-ci s'applique aussi sur le rein quoique moins nettement que sur le foie. Cette action complexe se trouve déjà signalée plus haut, nous croyons que c'est un fait banal en ce qu'il est des sérums cytotoxiques, leur spécificité est relative.

Chez le lapin, les lésions au vingt-quatrième ou au quarantième jour sont peu étendues et se bornent aux cellules périportales. Celles-ci sont granuleuses, presque graisseuses. La charpente de l'espace porte paraît plus scléreuse que normalement.

Chez le chien, les résultats varient suivant l'époque à laquelle nous les observons. Nous nous sommes demandés de plus le rôle que jouait la rate dans l'élaboration du sérum cytotoxique chez le chien préparé par les injections de nucléo-protéides de foie de chien. Un de nos animaux fut splénectomisé obligeamment par notre ami Bonvoisin, avant d'être préparé, et le sérum ainsi obtenu fut comparé à un autre sérum obtenu par les mêmes injections de nucléo-protéides de foie sur un chien non splénectomisé. Les deux sérums ne diffèrent pas sensiblement par leurs propriétés hépato-toxiques.

Dix-sept jours après l'injection de sérum hépatotoxique, on observe sur deux chiens sensiblement les mêmes lésions : des figures de dégénérescence granulo-graisseuse péri-portale avec pycnose des noyaux et

une légère réaction conjonctive jeune avec quelques rares fibrilles collagènes.

Deux autres chiens sont prolongés plus longtemps. L'un est tué soixante dix-neuf jours, l'autre quatre vingt et un jours après l'injection de sérum, leur foie est examiné à trois reprises. Schématiquement et pour nous résumer : on observe une dégénérescence granulo-graisseuse des cellules qui entourent l'espace porte comme première altération. Plus tard, s'accuse le développement d'une cirrhose à extension progressive, et à disposition péri-portale, formée au début par une accumulation de cellules conjonctives jeunes, puis bientôt infiltrées de fibrilles collagènes, qui traduisent la sclérose en évolution.

Ces altérations ne sont pas étendues ; nous n'avons pas pu en obtenir de plus évidentes. Ce sont des lésions presque toujours locales, péri-portales, assez peu destructives, si bien que la réaction fibreuse est toujours sinon avortée du moins légère.

AUTO-HÉPATO-TOXINE. — La notion des auto-cytolysines est relativement récente. Il semble que se soit à l'occasion des hémolysines et des spermotoxines, que l'attention fut attirée pour la première fois sur ce sujet.

Ascoli, en se servant du sang laqué de lapin, *Hulot* et *Ramond* en injectant à des lapins leurs propres globules rouges sont arrivés à préparer des sérums iso et autolytiques. D'autre part, *Ascoli* a pu mettre en évidence « dans une série de sérums normaux provenant de l'homme et de divers animaux des auto-précipitines. »

Metelnikoff injecte à des cobayes leur propre sperme et fait ainsi apparaître dans leur sérum une auto-spermotoxine.

Ces données curieuses font le sujet d'une critique méticuleuse dans un travail de *Landsteiner*. Cet auteur montre combien ces résultats sont inconstants, car beaucoup d'expérimentateurs n'obtiennent que des faits négatifs. Les auteurs allemands *Ehrlich* et *Morgenroth*, *Morgenroth* et *Marchall* rejettent cette notion des autolysines; pour eux, les anticytolysines s'opposent à l'action de ces toxines, la neutralisation est toujours suffisante. En France, *Besredka* admet aussi l'intervention de ces anticytolysines naturelles nécessaires pour empêcher l'action des auto-toxines, ces dernières se produisant avec d'autant plus de facilité que l'animal résorbe plus de cellules parenchymateuses ou sanguines.

Cette question des auto-toxines est donc des plus discutées en biologie. Elle paraît néanmoins jouer un rôle considérable en pathologie. *Castaigne* et *Rathery* n'hésitent pas à mettre sur le compte de cette auto-toxine les lésions que l'on observe secondairement sur un rein sain quand le rein opposé est le siège d'un processus de néphrite progressive.

Nous examinerons plus loin les raisons, qui nous permettent de soupçonner l'existence de lysine dans le cas de cirrhoses hépatiques en évolution. Il ne nous paraît pas douteux que, malgré les difficultés considérables, dont s'entoure l'expérimentation, il faut voir là une notion dont la réalité intervient dans toute absorption brutale de substance hépatique.

Pour mener à bien une expérience qui puisse affirmer l'existence de cette substance de réaction, il fallait injecter au même animal sa substance hépatique. Sur un lapin de 2.200, nous avons à quatre reprises prélevé, durant laparotomie, une certaine quantité de foie, dont

le poids variait entre 8 et 10 grammes à chaque prise. Chaque opération était espacée de la suivante par quinze jours environ. Toutes les fois, le morceau du tissu hépatique était broyé après lavage aseptique, puis injecté dans le péritoine du lapin après avoir été dissout dans une solution carbonatée. Les prises de parenchyme permettaient de même de faire un examen histologique qui tenait au courant des modifications, dont le foie était le siège.

C'est ainsi que les altérations cellulaires ne sont visibles qu'à la troisième prise. Elles se présentent sous la forme de dégénérescence cellulaire autour de l'espace porte. En même temps, du côté de l'espace porte se manifeste une prolifération du tissu conjonctif dont l'extension tend à isoler des cellules hépatiques altérées, et à les incorporer dans la travée fibreuse en formation. Au quatrième examen, deux mois et demi depuis la mise en expérience, on retrouve assez nettement sur les coupes une cirrhose portale à extension péri-cellulaire, qui fait défaut sur les premières préparations.

Cette expérience intéressante est en vérité insuffisante pour entraîner la conviction. L'extrême difficulté de la technique ne nous a pas permis d'accumuler les faits, certains de nos animaux mourant les uns d'hémorragie, les autres d'éventration.

Néanmoins le fait existe et demande à être placé en parallèle avec les faits précédents, quoique, dans l'occurrence, nous n'ayons pas étudié l'action d'un sérum hépato-toxique isolé, mais l'action combinée des nucléo-

protéides injectées et de l'hépatotoxine, qui en résultait par réaction.

Conclusions :

De cette expérimentation sur les hépatotoxines, il résulte que :

1° *Les hépatotoxines obtenues par injections de nucléoprotéides de foie sur animal d'espèce étrangère, lèsent profondément la cellule hépatique même par action rapide.*

2° *Elles peuvent, à doses légères et répétées, entraîner l'apparition de réaction scléreuse au voisinage des cellules altérées.*

3° *Ces hétéro-hépatotoxines ne sont pas spécifiques dans leur action histologique, elles lèsent aussi l'émonctoire rénal.*

4° *Les iso-hépatotoxines obtenues par injection de nucléoprotéides de foie de la même espèce, sont moins fortement toxiques. Les lésions, qu'elles provoquent, sont plus légères; mais, comme pour les hétéro-hépatotoxines, elles peuvent évoluer vers la réaction fibreuse. Ces toxines ne sont pas non plus histologiquement spécifiques.*

5° *Quant aux auto-hépatotoxines, leur existence mérite d'être prise en considération dans des travaux ultérieurs, sans qu'il soit possible de donner actuellement une notion définitive de leur action histologique.*

CHAPITRE V

LA FRAGILITÉ DE LA CELLULE HÉPATIQUE AU COURS DES INTOXICATIONS ET DES INFECTIONS

Il résulte des recherches précédentes que la cellule hépatique est *un élément essentiellement fragile*. Toute modification de la toxicité du milieu sanguin, toute intoxication, toute infection retentit sur la structure histologique de l'élément cellulaire.

La notion de cette fragilité cellulaire est encore soulignée par *l'extrême précocité* d'apparition de ces altérations. C'est en quelques minutes, rarement quelques heures qu'elles se montrent.

Cette précocité du retentissement parenchymateux hépatique, la constance de son apparition sont autant de notions importantes qui s'appuient sur l'évidence des réalités objectives.

Nous avons vu que les injections hypertoniques de chlorure de sodium entraînaient en une heure et demie ou plus des altérations cellulaires, que l'on est en droit d'attribuer à la tonolyse.

Les toxiques provoquent des altérations hépatiques avec la même rapidité. Une heure suffit souvent pour que le foie porte l'empreinte de l'action nocive de l'in-

toxication. L'altération cellulaire ainsi produite peut relever d'une origine complexe. Non seulement, c'est une manifestation de l'intoxication, ce peut être aussi celle d'une hyper ou hypo-tonicité du liquide injecté. La tonolyse s'associe et complique en l'accentuant la toxolyse.

L'huile phosphorée en une heure et demie nous a donné des lésions cellulaires qui se développent ultérieurement avec rapidité. La *toluylène diamine* semble agir d'une façon plus précoce sur le parenchyme d'autant que les solutions sont généralement hypotoniques. Ainsi dans une expérience démonstrative, nous avons recueilli une parcelle de foie avant l'injection intraportale, une autre parcelle est enlevée une demi-heure après l'injection d'un centimètre cube d'une solution de toluylène diamine à 1/10. Avant l'injection, le parenchyme est indemne ; après l'injection, de nombreuses figures de dégénérescence cellulaire granuleuse avec pycnose du noyau sont apparues sur les coupes. La toluylène diamine est un produit rapidement hépatolytique ; est-ce seulement par sa toxicité ? L'osmonocité ne joue-t-elle pas un rôle important ? C'est ce que nous ne pouvons affirmer.

De deux substances essentiellement diffusibles, *l'alcool et le chloroforme*, la deuxième, le chloroforme nous paraît le plus fortement hépatolytique. En effet, une demi-heure après une injection intraportale d'alcool absolu, le parenchyme hépatique semble indemne ; par contre, avec le chloroforme, le foie présente déjà à cette époque des figures de dégénérescence.

La précocité de ces altérations dégénératives ne provient pas du mode opératoire. Ce n'est pas parce que les injections sont *intraportales* que les atteintes sont précoces, la preuve en est dans ce que les injections *intrapéritonéales* provoquent aussi des figures de dégénérescence rapides.

Ainsi, deux heures après l'injection intrapéritonéale de sublimé à saturation, dans une solution à 7 0 00, le foie du cobaye porte les traces de l'intoxication sous forme de dégénérescences granuleuses périportales. En somme, dans les injections intrapéritonéales de même que dans les injections intraportales, le siège des altérations du début est la région avoisinant *l'espace porte*. Ici, on ne peut incriminer les lésions de tonolyse, le milieu sanguin au cours de l'absorption a délayé la solution mercurielle, qui d'ailleurs se trouvait ramenée à isotonicité relative par la présence d'une petite quantité de chlorure de sodium. Donc la précocité des altérations peut tout entière être mise sur le compte de l'action toxique.

Les injections intraportales de *cultures microbiennes* en milieux isotoniques nous ont aussi montré les altérations hépatiques déjà deux heures et demie après l'injection.

De la même façon, les *hémolysines* et les *cytotoxines* retentissent avec une extrême rapidité sur le parenchyme hépatique. Déjà quarante-cinq minutes après une injection de sérum hémolytique, on observe des figures de dégénérescence cellulaire, en même temps qu'il se produit une congestion particulièrement marquée de l'or-

gane. Ces lésions s'accusent plus tard à mesure que l'action toxique se prolonge. Il en est de même pour les cytotoxines : même précocité des altérations hépatiques. Douze heures après une injection d'hétéro-hépatotoxine, les lésions hépatiques se manifestent sous la forme de dégénérescence granuleuse accusée avec lésions nucléaires sous la forme de pycnose et de caryorrexie.

Qu'il s'agisse donc d'infection ou d'intoxication, la cellule hépatique se montre d'une remarquable fragilité. Rapidement elle subit l'empreinte du toxique ; son cytoplasma se condense, son noyau s'altère, elle entre en dégénérescence. A la base de ces évolutions morphologiques, il est possible de placer le rôle des actions osmotiques, sans qu'il soit possible actuellement d'en fixer la part exacte.

Cette fragilité cellulaire hépatique n'est pas également répartie. Les cellules n'opposent pas toutes la même résistance. L'examen des lésions nous montre qu'il est non seulement des *zones de fragilité* mais aussi des *cellules fragiles*.

Les zones les plus fortement intéressées se localisent *autour de l'espace porte*. C'est au voisinage des vaisseaux, qui apportent l'agent toxique, que se montrent les premières altérations. Mais cette prédominance régionale ne peut être admise que dans les cas d'intoxication rapide. L'intoxication est-elle prolongée plus de dix à vingt heures ? Les lésions périportales paraissent s'immobiliser, il se fait un arrêt dans la marche du processus de dégénérescence à ce niveau. Seulement, d'autres zones interviennent, les centres de lobule dé-

gènèrent, leur dégénérescence progresse avec une remarquable rapidité et bientôt leur intensité dépasse de beaucoup celle des lésions périportales. C'est pourquoi Géraudel dénomme le centre du lobule « la zone fragile ».

Il y a non seulement fragilité précoce périportale, il *y a fragilité de certaines cellules*. En effet, il est fréquent, pour ne pas dire constant, d'observer sur les coupes des cellules profondément altérées à côté d'autres cellules saines. La figure étoilée de la dégénérescence granuleuse en est une conséquence. Les cellules saines arrondies impriment leur forme sur la cellule granuleuse atrophique, *d'où, l'aspect étoilé* qu'elle prend bientôt. Cette prédominance des lésions sur certaines cellules est la conséquence d'une sensibilité, d'une fragilité spéciales. S'agit-il de cellules anciennes et épuisées par le fonctionnement ? Nous ne pouvons le dire, nous nous bornons à constater le phénomène sans l'interpréter. Cette localisation spéciale se rattache d'ailleurs à une notion de pathologie cellulaire. Les lésions parcellaires des tubes contournés du rein nous ont accoutumé à une telle conception. Une même intoxication lèse inégalement les différentes cellules d'une agglomération parenchymateuse. A la base de ces altérations, il ne peut donc y avoir un simple trouble physique, toutes les cellules réagiraient alors de la même façon. Il y a plus qu'un trouble de l'osmose, il *y a un trouble de la vie cellulaire et, suivant la résistance vitale qu'oppose la cellule au processus d'intoxication, elle s'altère ou conserve les attributs d'une vie normale*.

CHAPITRE VI

LES PROCESSUS DE CIRRHOSE

Dans la production d'une cirrhose, plusieurs facteurs de sclérose s'associent, unissent leur action vers ce but complexe : la cirrhose adulte. Ce serait abuser du schéma, que de considérer une cirrhose comme le produit d'un seul processus ; il n'est pas une cirrhose où les processus biliaire ou périvasculaire ne s'associent pas. L'examen des coupes ne montre jamais un type pur de cirrhose veineuse sans lésions biliaires, de même jamais on ne verra une cirrhose biliaire sans participation des vaisseaux veineux. Ces faits d'observation s'appliquent surtout aux cirrhoses adultes, déjà avancées.

L'idée qui se dégage de l'examen de cirrhoses jeunes, montre en effet qu'il n'en est pas toujours ainsi. Au début, la cirrhose peut relever d'un seul processus. A ce moment, la cirrhose est presque pure, veineuse, biliaire, péricellulaire ; plus tard seulement s'ajoutent des lésions des vaisseaux et des régions voisines, con-

séquence nécessaire des troubles de nutrition, qui résultent de la cirrhose en formation. De l'adjonction de ces lésions secondaires, on ne peut conclure que la cirrhose est mixte, cette expression impropre ne rend pas compte de la précession d'une lésion, et de ce fait obscurcit profondément l'interprétation pathogénique d'une cirrhose.

A l'origine d'une cirrhose, on retrouve donc toujours un processus prédominant. C'est pourquoi une classification est possible. M. Chauffard, dans le *Traité de médecine*, propose une classification qui permet d'entrevoir clairement la multiplicité des processus cirrhogènes :

- | | | |
|----------------|---|--|
| 1° Vasculaires | { | a) Toxiques. |
| | { | b) Infectieux. |
| | { | c) Dystrophiques. |
| 2° Biliaires | { | a) Par rétention biliaire. |
| | { | b) Par angiocholite radulaire. |
| 3° Capsulaires | { | a) Par périhépatite chronique localisée. |
| | { | b) Par périhépatite chronique généralisée. |

Cette classification réunit à la fois les notions anatomiques et les notions étiologiques. Elle n'a pas pour but de distinguer anatomiquement toutes les espèces de cirrhoses. Les cirrhoses toxiques, infectieuses et dystrophiques ne sont pas différentes au point de vue anatomique. La seule division anatomique réside dans la distinction des cirrhoses vasculaires, biliaires et capsulaires. Nous croyons qu'il est possible de pousser l'analyse anatomique plus loin encore. Entre les cirrhoses vasculaires et biliaires, qui ont leur origine dans l'espace porte ou sus-hépatique, véritables cirrho-

ses de charpente, il y a place pour une catégorie de cirrhoses qui résultent plus nettement de l'adulteration du parenchyme : telles sont les cirrhoses cicatricielles et les cirrhoses péricellulaires. Dans le premier processus, il y a destruction d'un îlot de substance parenchymateuse, puis cicatrice fibreuse comme au niveau d'un autre organe. Dans le second, la cellule hépatique n'est pas détruite mais altérée, la sclérose se développe autour d'elle. Cette distinction ne veut pas signifier qu'il s'agit de processus anatomique entièrement distincte, et apparaissant isolément. Ces processus coexistent souvent, et s'associent au cours de toute cirrhose.

Nous laisserons de côté les processus capsulaires, dont la pathogénie nous entraînerait vers des considérations éloignées, et nous restreindrons cette étude aux autres processus anatomiques :

- 1° le processus biliaire.
- 2° le processus vasculaire.
- 3° le processus cicatriciel.
- 4° le processus péricellulaire.

Processus biliaire.

Toute lésion intéressant les voies biliaires est susceptible d'entraîner des altérations hépatiques pour des raisons multiples. Tout d'abord, elle favorise dans les voies biliaires le développement d'éléments pathogènes anaérobies (*Lippmann*) ou aérobies. *Litten* n'attribuait-il pas les cirrhoses biliaires expérimentales à l'infection

à la suite des ligatures ? Cette infection est cependant loin d'être constante, puisque *Steinhaus* dans des expériences classiques montrait l'absence d'éléments microbiens dans les voies biliaires obstruées, autour desquelles se produisait une infiltration embryonnaire.

La stagnation de la bile est un deuxième facteur d'altération. *Ch. Robin, Kühne, Wickham Legg, Charcot* et *Gombault* se rangent à cette opinion. Cette bile agit mécaniquement par sa pression (*Foa* et *Salvioli*) et chimiquement par sa toxicité. *Steinhaus* a montré en effet que la bile dissout la chromatine du noyau. Cette action de la bile n'est pas confirmée dans l'expérience récente de *MM. Carnot et Harvier*:

Elle agit encore par les éléments microbiens, que le sang lui apporte, et qui se trouvent ainsi en stagnation dans le foie, les recherches modernes de *A. Lemierre* et *P. Abrami* ont démontré, en effet, que le foie est un émonctoire microbien rejetant dans les voies biliaires les éléments pathogènes qui lui arrivent par la circulation sanguine.

Lésions parenchymateuses. — Pour ces différentes causes, la stagnation biliaire entraîne des lésions de nécroses cellulaires péribiliaries. Quelques heures après la ligature, on voit sur un foie de couleur brune se dessiner des taches de dimensions variables et de coloration jaunâtre. Ces îlots présentent histologiquement à étudier des altérations cellulaires du plus haut intérêt. Ce sont les taches d'apoplexie biliaire de *Von Wittich*, les taches de suffusion biliaire de *Charcot* et *Gombault*, les aires de destruction de *Foa* et *Salvioli*. Ces

flots se retrouvent au voisinage de l'espace porte, souvent accolés deux par deux de façon à prendre l'aspect d'un 8 de chiffre. Deux zones doivent être étudiées dans cet flot, la zone centrale et la zone périphérique.

La zone centrale est formée d'un réticulum à mailles polygonales. Chaque maille représente ce qu'il reste de la cellule hépatique (*Gouget*), une paroi anhiste fortement acidophile et un contenu clair et sans structure. La conformation des parois prend souvent, comme nous l'avons remarqué, l'aspect contourné d'un jeu de patience. Ces cellules, pour *Gouget*, sont atteintes soit de nécrose hyaline, soit de nécrose avec colliquation suivant la division de *Ziegler*, soit, dans certaines cellules, de la dégénérescence vitreuse de *Charcot* et *Gombault*, et de *Chambard*. En se reportant dans la zone périphérique, on assiste aux altérations antérieures de la cellule. « Les cellules hépatiques possèdent un noyau dont l'irritation se traduit par des phénomènes caryolytiques qui rappellent jusqu'à un certain point les réactions nucléaires décrites par Ch. Garnier dans les cellules glandulaires au cours de la sécrétion » (*Ribadeau-Dumas*), de grandes vacuoles claires remplissent le protoplasma. Plus on se dirige vers la périphérie, plus les vacuoles deviennent petites et le cytoplasma paraît dès lors amorphe et fortement acidophile. C'est cette acidophilie, qui caractérise le début des lésions.

Les foyers de nécrose ne sont pas les seules altérations cellulaires produites par une ligature des voies biliaires. Constamment, les cellules qui voient l'espace porte, montrent des dégénérescences cellulaires,

qui presque toutes sont au stade granuleux avec forte acidophilie, et quelques rares pycnoses. Tel est leur aspect, vingt-quatre heures après la ligature. A cette époque, *Bellousov* a déjà noté une infiltration embryonnaire de l'espace porte.

Après quarante-huit heures, ces dégénérescences granuleuses avec vacuolisation du cytoplasma et pycnose du noyau, se sont étendues à tout le lobule. Une forte congestion accompagne ces dégénérescences, dont le centre de prédilection est au voisinage de l'espace porte. En plus de ces dégénérescences cellulaires, une réaction interstitielle apparaît au niveau de l'espace porte. De nombreuses cellules infiltrant le tissu conjonctif de l'espace, ce sont des polynucléaires et des lymphocytes. Beaucoup de ces éléments possèdent des noyaux pycnotiques. Parmi eux, se voient des cellules conjonctives jeunes, et même quelques figures de macrophagie, dont certaines à l'intérieur de cellules hépatiques. Entre tous ces éléments, s'entrecroisent des fibrilles collagènes, qui pénètrent autour des cellules hépatiques les plus voisines du lobule. Ces altérations cellulaires et la réaction interstitielle sont des lésions communes après ligature du cholédoque, récemment *J. Parisot* et *A. Harter* en rapportent l'évolution histologique. Les canaux biliaires pendant cette période de réaction se montrent dilatés, leur épithélium desquame par endroits.

Lésions interstitielles. — Nous venons de voir que déjà après quarante-huit heures, l'espace porte traduit une forte réaction interstitielle. Cette réaction est la

conclusion nécessaire de la stase biliaire prolongée. Elle se montre au niveau des îlots de nécrose et au niveau des espaces portes.

a). — *Au niveau des îlots de nécrose.* — Au cinquième jour, *Foa* et *Salvioli* voient des cellules s'insinuer dans les fibres du réticulum et en rétrécir les mailles. En même temps, des karyokinèses se produisent dans les zones limitantes (*Steinhaus*). *M. Ribadeau-Dumas* nous montre ces îlots envahis par des macrophages. « Plus tard, dit-il, apparaissent les fibrilles conjonctives ; et l'on peut trouver par places dans le foie des petits amas de fibres conjonctives et de mononucléaires tenant dans leur intérieur du pigment jaune, qui ne sont que les reliquats des vieux foyers. » Après quinze jours, les taches d'apoplexie sont moins apparentes. La cirrhose biliaire est en voie de formation. Des pseudo-canalicules biliaires apparaissent au voisinage du canal biliaire largement dilaté. *Ribadeau-Dumas* montre comment à cette époque les pseudo-canalicules proviennent des travées hépatiques. Au bout d'un mois, presque toutes les travées s'ordonnent en pseudo-canalicules. Le tissu conjonctif est devenu abondant, la travée scléreuse est large et pénètre entre les travées de cellules hépatiques. La cirrhose affecte alors une prédilection pour la disposition péricellulaire.

b). — *Au niveau des espaces portes.* — Le processus de sclérose se fait aussi suivant le type précédent. De nombreux éléments cellulaires interstitiels, les cellules conjonctives jeunes, des macrophages envahissent l'espace porte, l'élargissent à mesure que les cellules hépa-

tiques voisines disparaissent par une atrophie nécrotique progressive. Des fibrilles collagènes et des fibroplastes se montrent et traduisent le début de la sclérose organisée. Les prolongements du tissu fibreux pénètrent entre les cellules hépatiques voisines, puis entre les travées. *M. E. Géraudel* montre que cette hyperplasie du mésenchyme hépatique s'accompagne souvent d'une atrophie avec disjonction des cellules hépatiques localisées au centre du lobule. Par contre, du côté de l'espace porte, apparaissent des néocanalicules biliaires suivant le processus indiqué plus haut.

L'aboutissant final est la cirrhose biliaire, dont nous avons obtenu un type particulièrement précoce : dix-neuf jours de survie. Les lésions peuvent encore être plus accusées. Chez un chien d'*Alonzo*, quatre mois et demi après la ligature, le foie était diminué de volume, dur, granuleux avec cirrhose péri et intra-lobulaire. *Nasse* ayant pratiqué chez le lapin la ligature d'une branche isolée du canal hépatique, vit après production de foyers de nécrose, le lobe correspondant s'atrophier et se scléroser (Gouget).

Il est facile de conclure que la lésion cellulaire apparaît d'une façon précoce et précède l'apparition du tissu fibreux. « La cellule hépatique ne reste pas passive, sa prolifération montre qu'elle aussi réagit. C'est donc à elle que revient le principal rôle dans la pathogénie de la cirrhose par stase biliaire. » (Gouget.)

Processus vasculaire

Sous ce nom, nous comprenons seulement les réactions fibreuses des vaisseaux. Sclérose de la veine sus-hépatique, sclérose de l'artère hépatique et surtout de la veine porte sont autant de lésions susceptibles d'être retrouvées dans une cirrhose. Ce sont même des lésions importantes, puisque Charcot et Gombault les considéraient comme constantes dans les cirrhoses atrophiques dont ils donnaient ainsi la définition : hépatite interstitielle d'origine veineuse par phlébite des veines portes inter-lobulaires et péri-lobulaires. Certains auteurs ont exagéré le rôle de ces altérations artérielles et veineuses au point de les considérer comme une cause importante de la cirrhose : ce sont les défenseurs de la théorie dystrophique dont le *professeur Tripier* est un des plus ardents puisqu'il écrit : « De l'oblitération des artérioles résultent au niveau des espaces portes, des dilatations vasculaires et de l'hyperplasie cellulaire sous la forme d'amas cellulaires d'aspect lymphoïde et de cellules disséminées principalement autour des vaisseaux et des canalicules biliaires. »

La pathogénie de ces scléroses vasculaires n'offre rien de caractéristique au niveau du foie. Leur développement se fait dans cet organe comme dans les reins ou le cœur. C'est un processus essentiellement mésodermique où les parois des vaisseaux traduisent leur altération par une hyperplasie conjonctive et élastique. Ces

scléroses se retrouvent dans toutes les cirrhoses expérimentales anciennes comme dans les cirrhoses humaines. Leur évolution histologique est entièrement indépendante et non subordonnée à l'intensité des lésions parenchymateuses.

La sclérose vasculaire peut ne pas se limiter aux gros vaisseaux, elle peut envahir, d'une façon extensive, le tissu avoisinant. Dans ces cas, le type de la cirrhose est spécial. *MM. Carnot et Amet* ont montré que le tissu élastique l'y était particulièrement abondant : « Tandis qu'à l'état normal, les fibres élastiques sont disposées autour des gros vaisseaux, dans les cas de cirrhose et au fur et à mesure que la progression du sang porte est gênée davantage, nous voyons le réseau élastique s'étendre plus loin le long de l'arbre vasculaire, autour des veinules, puis des capillaires, au niveau des espaces portes, puis entre les lobules, enfin entre les cellules même du foie. » Ces scléroses des capillaires sanguins joueraient un rôle important dans l'histogénèse des cirrhoses d'après *R. Ræssle*.

Les scléroses qui frappent la veine sus-hépatique relèvent aussi du même processus général de sclérose vasculaire. Seulement, ici, un point mérite de nous arrêter. Dans certains foies cardiaques, l'apparition d'une sclérose centro-lobulaire intense n'est pas seulement le fait d'une réaction vasculaire. Ce n'est pas l'extension de la sclérose veineuse, qui préside à sa genèse, c'est bien plutôt les lésions cellulaires qui atteignent le centre du lobule. *M. Géraudel* est revenu à plusieurs reprises sur l'intensité de ces dégénérescences du centre du

lobule dans le foie cardiaque. Que résulte-t-il de ces dégénérescences ? Une atrophie complète après surcharge pigmentaire, la cellule disparaît, le sang comble les vides, et peu à peu si la stase chronique persiste, il s'organise dans ce lac vasculaire une véritable cicatrice de néoformation conjonctive. C'est en somme le processus de la cirrhose cicatricielle.

Une dernière question doit être posée : quel est le rôle que ces scléroses vasculaires en général peuvent jouer dans l'évolution anatomique des cirrhoses. L'expérimentation n'a pu résoudre d'une façon définitive ce problème. *Cohnheim* et *Litten* en liant l'artère hépatique n'étaient arrivés qu'à déterminer des foyers de dégénérescence cellulaire. *Janson* obtient, après une nécrose progressive des éléments cellulaires, des enkystements et des travées fibreuses dans le foie d'animaux dont l'artère hépatique était liée. *Al. Solowieff* chez le chien entreprend l'oblitération des veines portes. Il procède lentement en liant tout d'abord la splénique puis la mésentérique. Le foie devient petit, les cellules sont ratatinées, le noyau ne se colore plus. Dans ces conditions, une sclérose périportale se forme. Les expériences récentes de *Bainbridge* et *Leathes* signalent de même l'atrophie parenchymateuse localisée, puis l'apparition d'un tissu connectif interlobulaire après la ligature d'une branche de la veine porte. C'était démontrer l'existence d'une cirrhose dystrophique. Malheureusement, d'autres expériences échouent. *Massen* et *Nencki*, en anastomosant la veine porte à la veine cave inférieure, n'obtiennent que quelques dégénérescences cel-

lulaires : atrophie simple et, dans quelques cas, dégénérescence graisseuse très limitée.

Concentino procède différemment pour étudier les troubles trophiques entraînés par les arrêts de la circulation hépatique. Il pratique l'oblitération temporaire à l'aide d'une pince douce, de l'artère hépatique et de la veine porte. Après une demi-heure d'ischémie, les cellules hépatiques sont petites, recroquevillées à la périphérie du lobule, leurs granulations protoplasmiques sont très ténues. Les cellules centrales sont gonflées et troubles. Durant les jours qui suivent, ces lésions cellulaires s'accroissent, quelques fines gouttelettes graisseuses se retrouvent dans les cellules centrales. Ces altérations atteignent leur maximum vers le huitième jour, elles décroissent ensuite, de sorte que vers le vingt et unième jour, le lobule offre un aspect normal.

Une gêne de la circulation hépatique entraîne donc facilement une dégénérescence cellulaire. Certains auteurs ont obtenu la gamme des lésions depuis la nécrose cellulaire jusqu'à la sclérose. Ici encore, nous voyons la lésion cellulaire régir l'apparition du tissu fibreux.

Les scléroses vasculaires, quoique relevant d'une pathogénie spéciale, peuvent donc, au cours des cirrhoses, favoriser le développement du tissu fibreux, après avoir provoqué des lésions cellulaires. Ce processus dystrophique, que *le professeur Tripier* met avant tout autre, ne paraît jouer cependant qu'un rôle accessoire. Il n'y a, en effet, aucune concordance entre l'intensité des lésions vasculaires et l'abondance du tissu

de cirrhose, souvent le tissu cirrhotique précède l'apparition des lésions vasculaires, enfin il existe des cas de phlébite et de péri-phlébite portale sans altération du reste du parenchyme hépatique, sans cirrhose biveineuse. Nous en avons publié deux observations avec notre maître, le Dr Ettinger, et plus récemment M. Dévé, puis M. Cauchoix en signalèrent d'autres faits démonstratifs.

Processus cicatriciel.

La cicatrice d'une lésion parenchymateuse se fait comme la cicatrice par première intention d'une solution de continuité, ayant intéressé un tissu de revêtement. L'évolution cicatricielle rentre dans la catégorie des processus généraux. Tous les tissus y participent, mais particulièrement le tissu interstitiel, le tissu de dérivation mésodermique. Une cicatrisation veut donc toujours dire une sclérose localisée consécutive à une solution de continuité.

L'étude d'un processus cicatriciel n'a donc rien d'étonnant dans l'histogénèse des cirrhoses, à l'origine desquelles nous avons vu si souvent la lésion épithéliale. Cette lésion cellulaire peut être destructive, la cellule hépatique nécrosée laisse un vide que viennent combler les tissus conjonctifs ? C'est là l'ancienne opinion d'*Ackermann*, dont *Gouget* rapporte le passage suivant : « Ce qu'on considère comme la cirrhose hépatique, ne doit pas être pris pour le processus pathologique lui-même, mais bien plutôt être regardé comme

l'expression d'un processus réactionnel, salulaire même, qui ne suffit pas à détruire les effets d'un premier mal, mais qui peut les limiter et les entraver. »

Cette opinion classique nous semble dépasser la mesure. Avant l'apparition de la cirrhose, les lésions cellulaires n'affectent pas cette évolution de nécrose atrophique étendue, elles se montrent au contraire peu destructives. Il est donc peu fréquent dans un foie cirrhotique d'assister à une évolution cicatricielle évidente. Ce n'est pas là l'unique évolution des cirrhoses humaines et expérimentales. Ce processus existe dans la cirrhose en formation, mais à titre accessoire, il complète le processus vasculaire et souvent survient à la suite du processus péri-cellulaire.

Au point de vue expérimental, le processus cicatriciel est facilement provoqué, son étude nous permettra d'entrevoir l'intensité des réactions mésenchymateuses après toute grande altération cellulaire. Laisant à part les cicatrices de blessures hépatiques, nous abordons tout de suite les cicatrices des lésions nécrotiques par cause toxique.

Pour déterminer ces foyers dégénératifs nettement limités, les expérimentateurs depuis longtemps ont eu recours aux injections locales de toxiques énergiques. *Pilliet* à l'aide d'injections locales de nitrate d'argent et d'acide phénique, de même *de Josselin de Jong*, ont observé des nécroses étendues avec altérations cellulaires déterminant plus tard une réaction conjonctive.

Depuis ces auteurs, les injections d'acide phénique sont en faveur. *B. Auché* et *Le Couturier* étudient l'évo-

lution des lésions ainsi provoquées. Au centre du foyer de nécrose, on découvre une désagrégation cellulaire complète avec quelques noyaux mal colorés. A la périphérie les cellules ont un aspect vacuolaire et les noyaux se colorent de moins en moins à mesure qu'on s'approche du foyer nécrotique. Bientôt se montre une hyperplasie des cellules endothéliales des capillaires et des cellules du tissu conjonctif. Ces cellules pénètrent autour des cellules nécrosées. Quelque temps plus tard, au contact du tissu hépatique, s'est développé un anneau conjonctif fibrillaire, tandis qu'au contact du bloc de nécrose, s'étendent de volumineuses cellules conjonctives anastomosées. C'est en plein l'évolution d'un tissu de cicatrice.

Les altérations cellulaires obtenues par les injections massives d'un toxique quelconque évoluent de la même façon, de même aussi les nécroses localisées qui caractérisent les infarctus par embolie ou thrombose vasculaires. Mais ces scléroses localisées ne ressemblent que de loin aux processus étendus qui régissent la production des cirrhoses. Aussi semblerait-il naturel de ne pas les classer comme des processus cirrhogènes, s'il n'existait des nécroses étendues et généralisées à tout le parenchyme hépatique. Sous l'action de certaines causes toxiques, comme par exemple le chloroforme, on observe une nécrose atrophique centro-lobulaire. Malgré les réactions cellulaires avoisinantes (hypertrophie compensatrice, karyokinèses), cette destruction cellulaire laisse une place vide dans le parenchyme. Cet espace vide est rapidement comblé par l'arrivée de nombreux

globules rouges. Ce n'est là qu'une étape passagère, bientôt le tissu conjonctif se développe dans l'espace libre, tout d'abord formé de nombreuses cellules embryonnaires, auxquelles se joignent des macrophages,

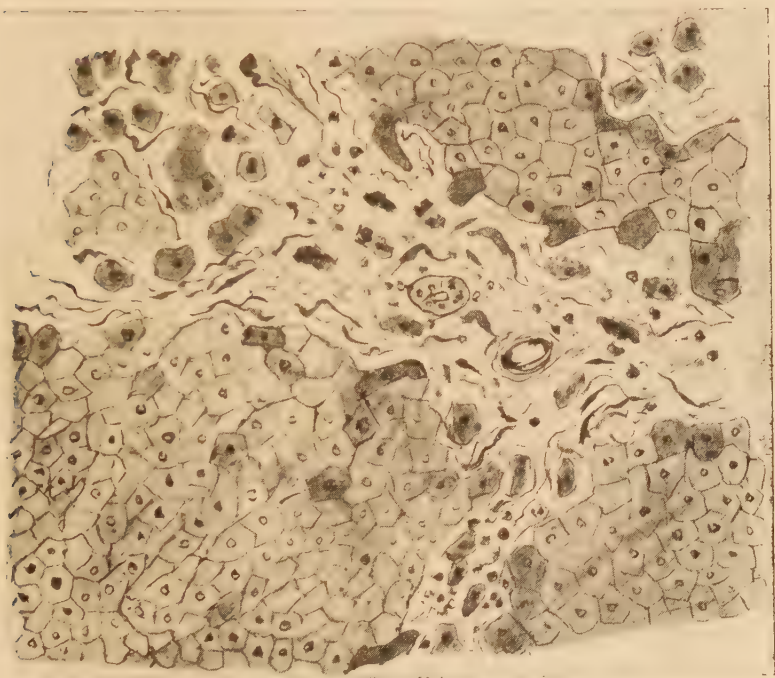


FIG. 10. — *Intoxication chronique par le chloroforme.*

Foie au huitième mois. Lapin 87.

Cirrhose cicatricielle à extension péri-cellulaire. Les cellules avoisinantes sont foncées, en dégénérescence acidophile avec noyaux pyknotiques. D'autres cellules claires contribuent à donner à la coupe un aspect légèrement dichroïque. Des cellules sont emprisonnées dans la cirrhose et présentent des dégénérescences plus ou moins prononcées.

quelques polynucléaires. La néoformation passe bientôt à l'état adulte, les cellules conjonctives prennent le

type classique et la substance collagène s'accumule et se condense en même temps, constituant du tissu de cicatrice.

C'est aussi le processus, qui se développe au voisinage de l'espace porte dans certaines intoxications ou infections lentes et cirrhogènes. La destruction de la cellule entraîne non seulement des hypertrophies avoisinantes, mais surtout une réaction interstitielle due à l'excitation de voisinage, autant qu'à la réparation cicatricielle. A l'origine de tout îlot de cellules embryonnaires comme on en voit se développer sur les bords des espaces portes en évolution cirrhotique, on retrouve souvent la solution de continuité et l'irritation produite par une destruction cellulaire. L'extension des bandes fibreuses de cirrhose est donc facilitée par ce processus de cicatrization lente, qu'entraînent des nécroses cellulaires successives lentes et progressives.

Il n'est pas nécessaire que des toxiques chimiques interviennent pour causer l'apparition de ces cicatrices parenchymateuses. Certaines altérations du sérum sanguin, la présence de substances hémolytiques dans ce sérum suffisent pour déterminer ces lésions. Avec des sérums hémolytiques, nous avons pu suivre cette évolution cicatricielle.

Environ vingt jours après l'injection intra-péritonéale de doses faibles d'hémolysine, les lésions des îlots de nécrose consistent en une congestion localisée ; mais ici, les globules sont déformés, certains sont inclus dans des macrophages ; de nombreux polynucléaires, des cellules conjonctives jeunes à noyau arrondi se retrouvent dans un réticulum à mailles très fines de

substance collagène. Parmi ces éléments, on voit quelques cellules hépatiques en dégénérescence granulo-graisseuse, dont les noyaux se colorent mal. Ces îlots dégénératifs se retrouvent au voisinage de l'espace porte ou dans la partie moyenne du lobule.

Nous avons pu assister à l'aide de prises aseptiques chez un même animal à l'évolution de cette lésion vers la cicatrice. Le quarantième jour après l'injection d'hémolysine, de nombreuses cellules conjonctives à noyaux allongés sont apparues dans les îlots de nécrose ; la substance collagène s'est condensée en fibrilles serrées. Il s'agit d'un foyer de sclérose en formation. Quelques macrophages, quelques polynucléaires, pycnotiques et dégénérés se découvrent encore entre les fibrilles conjonctives. Les cellules hépatiques avoisinantes ont pris un aspect normal ; il s'est fait une délimitation nette entre le foyer en cicatrisation et le parenchyme avoisinant. La sclérose cicatricielle est formée.

L'aspect des espaces portes devient de la sorte nettement cirrhotique, et les îlots intra-lobulaires forment des travées scléreuses sans éléments vasculaires. Avant nous, *Richard M. Pearce* a déjà remarqué l'évolution cicatricielle de ces lésions. Trente-six jours après l'inoculation, il a pu constater des lésions de cirrhose évidentes ; il signale aussi l'abondance des polynucléaires dans les travées en formation.

On peut donc conclure que la cirrhose obtenue par les injections d'hémolysines est une *cirrhose de remplacement*. Une solution de continuité est faite dans le parenchyme hépatique par une altération nécrotique

d'un groupe de cellules ; dès lors, deux processus évoluent de pair : le processus de dégénérescence définitive des cellules altérées, dont les débris seront absorbés par les macrophages, et le processus de cicatrisation par une multiplication des cellules fixes (cellules de Kupffer) et par un afflux de polynucléaires et de cellules conjonctives jeunes d'origine sanguine.

Chez l'homme, le développement de la cirrhose peut se faire à l'aide de ce processus cicatriciel. C'est l'opinion classique des défenseurs de la théorie épithéliale, tels que *Ackermann, Hartung, Aufrecht* et *De Grandmaison*. Dans un travail récent, *Gourevitch* étudiant les lésions en groupe des cellules hépatiques et du parenchyme dans la cirrhose alcoolique insiste encore sur l'origine cicatricielle des cirrhoses. Cette théorie cicatricielle se trouve amplement développée dans une remarquable communication de *Kelly*. Voici en résumé la conclusion de cet auteur. La cause de la cirrhose réside dans l'altération profonde et destructive du parenchyme hépatique ; le tissu fibreux, lorsqu'il se développe, est un tissu de remplacement, dans beaucoup de cas, tissu à la fois de remplacement et d'inflammation. Là, où réside l'originalité de l'auteur américain, c'est qu'en même temps qu'il affirme la dégénérescence et la destruction d'une partie du parenchyme, il se produirait, d'après lui, une régénérescence compensatrice. De nouveaux îlots de substance hépatique, véritables adénomes se développent. On les reconnaît par l'absence de disposition rayonnée et souvent l'absence d'une veine centro-lobulaire. A leur niveau, se montrent de nombreu-

ses cellules hépatiques de néoformation, qui peuvent, aussi, se trouver à la périphérie des lobules normaux. Deux processus évoluent donc de pair, dégénération, et régénération. Cette opinion avait été antérieurement développée par *Kretz, Greco, Mac Callum et Bæstrom*.

C'est encore cette atteinte précoce du foie avant l'apparition de la cirrhose, que confirment les recherches récentes de *Fischler*. A l'aide de fistule biliaire, cet auteur a pu déceler chez le chien avant la phase de cirrhose expérimentale établie, une phase, durant laquelle se manifestait une élimination considérable d'urobiline biliaire. Cette décharge d'urobiline traduit l'atteinte parenchymateuse du début. Cliniquement, l'urobilinurie constitue de même, et pour la même raison, un symptôme important de la phase précirrhotique.

Cette notion de l'insuffisance hépatique précirrhotique se trouve, depuis longtemps, soupçonnée par les cliniciens. Hanot, puis M. Chauffard ont insisté sur l'altération considérable de l'état général avant le début de la cirrhose, et les petits signes de « l'hépatisme » traduisent, pour eux, la première atteinte dégénérative de l'organe; de même, M. le professeur De Giovanni, dont les idées se trouvent amplement développées dans un livre récent de *M. Messedaglia*, considère comme nécessaire un stade d'hépatite précirrhotique, caractérisée par des lésions de congestion irritative; aussi est-il possible d'entreprendre, avec M. le professeur A. Robin, un traitement préventif de la cirrhose en cherchant à enrayer la dégénérescence parenchymateuse du début.

Considérer le processus cicatriciel comme le seul

mode de production des cirrhoses est lui faire jouer un rôle dont l'importance surprend au premier abord. On ne peut négliger les autres processus biliaire et vasculaire, on ne peut rejeter entièrement le rôle de la charpente vasculo-connective. Les cirrhoses relèvent d'une pathogénie plus complexe et plus éclectique. Il y a évolution cicatricielle, nous l'acceptons ; mais cette cicatrice n'est pas isolée, le tissu de charpente ne reste pas indifférent à l'atteinte parenchymateuse, il traduit aussi les désordres que subit l'organe.

Processus de sclérose péri-cellulaire.

L'examen de certaines coupes de cirrhose met en présence d'une catégorie de sclérose, qui ne peut pas rentrer dans le cadre des processus vasculaires, des processus biliaires, ni des processus cicatriciels. Il s'agit d'une cirrhose fine, disposée en un véritable réseau dont chaque maille contient un élément cellulaire. C'est la cirrhose péri-cellulaire. Elle coexiste souvent avec la cirrhose biveineuse, plus souvent encore avec la cirrhose biliaire et certains auteurs en ont même fait la caractéristique de la cirrhose tuberculeuse ou de la cirrhose syphilitique.

Évolution de la sclérose. — Il est des cirrhoses où ce processus est généralisé à tout le lobule hépatique, d'autres où il s'est limité à une seule portion de ce territoire, se bornant à envahir les régions péri-portales. Quoi qu'il en soit, l'évolution au début de ces processus

péri-cellulaires est la même ; plus tard, seulement la distinction peut être faite. Les lésions éloignées de l'espace porte s'immobilisent, les lésions para-portales évoluent ensuite vers une condensation progressive pour se fondre avec la travée cirrhotique.

Au début, la première manifestation de cette sclérose est un épaissement de la paroi du capillaire hépatique. On peut à cette époque colorer une mince membrane, qui semble être indépendante de la cellule hépatique. Les noyaux allongés des cellules de Kupffer paraissent augmenter en nombre et en netteté. « Sous l'influence de l'irritation produite par l'altération d'une cellule hépatique voisine, un capillaire inter-cellulaire présente une prolifération de ces éléments pariétaux et donne ainsi naissance à un tissu embryonnaire destiné lui-même à combler les vides de l'atrophie cellulaire. » (*De Grandmaison.*) *Loederich*, dans une des figures de sa thèse représente une altération semblable caractérisée par l'épaississement de la paroi du capillaire, qui se colore en rouge grenat par le liquide de Van Gieson. Récemment, *M. Géraudel* exprimait la même opinion en disant que la « cirrhose est un processus péri-capillaire ».

Un degré de plus, et la sclérose augmente de netteté. La paroi du capillaire traduit la première atteinte. A son niveau, autour de la lumière où restent des globules rouges, le tissu fibreux se condense sous la forme d'une ligne de substance collagène, qu'accompagnent les noyaux des cellules de Kupffer. Ce n'est pas seulement du tissu conjonctif, mais aussi du tissu élastique,

qui se développe de chaque côté de la cellule hépatique. Carnot et Amet sont arrivés à colorer à ce niveau des fibrilles élastiques à l'aide de la fuchsiline de Weigert. Jusqu'à maintenant, la réaction scléreuse est intimement limitée aux lésions capillaires. Ce n'est pas tout.

A mesure que la sclérose capillaire se développe, l'atrophie de la cellule hépatique s'accroît, il en résulte bientôt une dissociation trabéculaire. Les cellules de la même rangée s'éloignent les unes des autres, ou bien se groupent en petits amas ; des espaces libres se montrent. Aussitôt, le tissu fibreux comble ces vides, les parois épaissies des capillaires s'envoient des anastomoses transversales. La cirrhose péri-cellulaire est définitivement constituée.

Au centre ou à la partie moyenne du lobule, l'évolution anatomique s'immobilise à ce stade. Il en est tout autrement des lésions qui avoisinent les espaces portes. La sclérose péri-cellulaire augmente d'épaisseur, s'infiltré de quelques cellules conjonctives jeunes. La cellule hépatique se trouve peu à peu éloignée du lobule, et la travée cirrhotique en s'élargissant se l'incorpore. Bientôt, elle est en plein tissu de sclérose adulte et, progressivement, elle s'atrophie et disparaît.

Cet envahissement de la cirrhose par voie péri-cellulaire doit être comparé au processus qui préside à la formation des pseudo-néo-canalicules biliaires. Nous savons actuellement que beaucoup de ces canalicules correspondent à des travées du lobule hépatique, travées atrophiées, isolées par la sclérose et incorporées

par un isolement progressif du lobule dans la bande scléreuse.

Lésions de la cellule hépatique. — La cellule hépatique traduit la première son altération. Avant que se développe l'épaississement cellulaire, elle apparaît en dégénérescence granuleuse légèrement atrophique. Le noyau subsiste normal ou légèrement karyolysé. La sclérose se montre, les lésions cellulaires s'accusent. Le cytoplasma peut contenir quelques granulations graisseuses, exceptionnellement il est creusé de grandes vacuoles. Sa condensation granuleuse devient encore plus nette à mesure que l'atrophie se prononce. A l'intérieur du noyau, on peut alors assister à l'apparition d'une vacuole nettement acidophile, se colorant en jaune par le mélange acide picrique indigo-carmin, cette vacuole acidophile possède un ou plusieurs points réfringents d'une admirable netteté. C'est là un caractère normal de la vacuole du noyau, nous dira-t-on ? Rien n'est plus vrai. Seulement à l'état normal, la vacuole ne se montre pas aussi nettement, son acidophilie est moins prononcée. Ce que l'on voit dans ces cellules dégénérées c'est une *difformité nucléaire*. La preuve est facile. Le nucléole augmente de dimension jusqu'à occuper bientôt la moitié du noyau. En même temps, il semble que le suc nucléaire perde sa basophilie progressivement, les caryosomes disparaissent. Le noyau est en *caryolyse avec nucléolisation acidophile*.

Dans le cas, où la cellule est incorporée par la bande scléreuse les lésions cellulaires progressent encore. La

dégénérescence graisseuse s'accroît légèrement à mesure que s'atrophie la cellule. La condensation granuleuse devient telle que bientôt l'acidophilie acquiert une intensité extraordinaire. Le noyau se fond dans le cytoplasma caryolysé le plus souvent, quelquefois en pycnose. Comme vestige du noyau, les couleurs basiques se fixent en léger nuage sans précision à la partie moyenne de la cellule. Celle-ci ne tarde pas à disparaître, atrophiee, comprimée, étouffée par cette sclérose envahissante.

Cause des lésions cellulaires. — La cause des lésions cellulaires paraît simple au premier abord. La cellule s'altère parce que la sclérose entrave sa nutrition, elle meurt inanitiée progressivement. Cette conception ne répond pas à la réalité des faits. L'altération cellulaire précède l'altération vasculaire. C'est la dégénérescence granuleuse qui débute avec tous ses caractères. D'ailleurs quoi de plus naturel ? N'avons-nous pas insisté sur la précocité de cette lésion cellulaire. Elle constitue la première atteinte, sa persistance entraîne bientôt l'atrophie de la cellule. De ce fait résulte d'ailleurs l'argument important qui plaide contre l'origine vasculaire de la lésion cellulaire.

Que va-t-il résulter en effet de l'atrophie de la cellule ? Une dilatation des capillaires ; aussi ceux-ci se montrent-ils beaucoup plus nets dans toute cirrhose péri-cellulaire au début. Non seulement les capillaires sont dilatés, mais encore ils contiennent des globules rouges visibles sur les préparations.

Au début, la lésion cellulaire nous paraît non secon-

daire, mais primitive. Il n'en est pas ainsi durant toute l'évolution de la cirrhose péri-cellulaire. A un moment, l'enveloppe scléreuse devient telle que la dégénérescence s'accroît, le noyau entre en caryolyse, le cytoplasma s'atrophie à l'extrême. Il serait ridicule de prétendre qu'une cellule ainsi atrophiée encerclée de tissu scléreux ne subit pas une dégénérescence nécrotique ; à cette époque, ce n'est plus douteux, le tissu fibreux préside aux altérations de la cellule.

Cirrhose de défense.

M. Chauffard, dans son rapport au congrès de Moscou, le premier considère la cirrhose comme un processus de défense organique : « un indice qui trahit la médiocre intensité d'action de l'agent irritant en même temps que la défense de l'organe devant l'agression. » C'est l'origine de la cirrhose de défense dont le développement se fait dans les travaux modernes allemands et américains.

Cette cirrhose est une réaction défensive, au même titre que la sclérose qui entoure le tubercule ou le vieux foyer inflammatoire. Elle se montre autour des zones dangereuses, surtout autour de la veine porte et un peu autour de l'artère hépatique, deux voies d'arrivée des toxiques ou toxines autour des canaux biliaires quand l'inflammation ascendante ou descendante les a envahis ou quand l'écoulement de la bile est interrompu. Autour de ces vaisseaux le rôle de défense du processus

scéreux est confondu avec l'inflammation chronique.

Cette confusion n'est pas possible dans la cirrhose péri-cellulaire. Ici, le rôle de l'inflammation chronique semble contestable. L'évolution des lésions nous montre, dès le début, qu'une tendance anatomique se dessine, dont l'aboutissement est la sclérose inter-cellulaire. Cette tendance se dirige vers l'enkystement progressif de la cellule, vers l'épaississement progressif de cette paroi capillaire. Toute la réaction organique aboutit au même but, elle vise à l'interruption des échanges entre la cellule hépatique et le milieu sanguin. Pourquoi cette sclérose se développe-t-elle à un moment où le rôle anti-toxique de la cellule hépatique est de plus en plus nécessaire ?

Ce problème ne se résout qu'en se libérant des données classiques. Cette sclérose vasculaire était jugée comme épargnant à la cellule hépatique l'action des toxiques charriés dans les vaisseaux. Ce rôle de protection se comprend mal, quand on sait l'évolution ultérieure d'une cellule hépatique encerclée ; il aurait pour conséquence non la défense, mais la mort de la cellule. Et cependant, cette sclérose a sa raison d'être, et cette raison est une raison de défense. Seulement, au lieu de protéger la cellule contre le sang, elle nous paraît protéger le sang contre la cellule.

La cellule est touchée la première par le toxique. Ce toxique en se combinant au cytoplasma cellulaire entraîne des mutations chimiques et vitales, qui aboutissent à la dégénérescence. Voilà donc une cellule, qui a fixé sur elle une certaine quantité de poisons. En

même temps, elle dégénère, mieux encore elle s'atrophie et bientôt se résorbe. Or, suivons la direction des échanges toxiques. Au début, dès les premières pénétrations du toxique, il se fixe sur la cellule, il va donc du sang vers la cellule. Première cause réaction vasculaire. Plus tard, l'atrophie de la cellule fait passer dans le sang deux catégories de substance : les poisons que la cellule a primitivement fixés ou leurs vestiges chimiques et enfin les albuminoïdes, qui constituent sa substance. Ces albuminoïdes sont toxiques quand il s'agit de cellules altérées. Les substances toxiques passent donc de la cellule dans le sang. Plus tard, encore, le sang réagit contre ces introductions de substances albuminoïdes, en formant un *anticorps*, dont la présence ne fait qu'accentuer l'altération cellulaire. *La sclérose péri-cellulaire se conçoit donc forcément comme un processus de défense qui tend à empêcher ces échanges nuisibles de part et d'autre entre la cellule hépatique et le milieu sanguin.* Seulement c'est plus une défense organique générale qu'une simple défense cellulaire.

Les cirrhoses qui entourent les îlots dégénérés, comme dans l'obstruction biliaire, ou qui encerclent les infarctus, répondent au même principe. Leur but est de localiser les substances toxiques et ainsi de les empêcher de nuire par leur diffusion. L'enkystement de la lésion dégénérative ressemble en tout point à l'enkystement de la lésion inflammatoire.

Les cirrhoses cicatricielles ne relèvent pas d'une telle interprétation. Ici, la lésion parenchymateuse est trop brutale pour laisser au tissu conjonctif le temps de

se former et d'empêcher la résorption des cellules malades. La réaction conjonctive ne se produit que tardivement mais encore assez tôt pour emprisonner des éléments cellulaires altérés en petit nombre.

Dans l'interprétation d'une cause pathogénique des cirrhoses, il faut donc accorder une large part aux processus de défense. La notion d'une action défensive est nécessaire quand on voit combien la lésion hépatique retentit sur l'organisme tout entier et sur le foie lui-même. Il y a plus dans la cirrhose qu'une évolution d'altération locale, il y a un retentissement humoral dont la conséquence fatale peut être l'évolution progressive des lésions à un moment où une hygiène parfaite a mis fin à toute intoxication venue de l'extérieur.

CHAPITRE VII

DES ANTICORPS HÉPATIQUES CHEZ LES ANIMAUX PRÉPARÉS PAR LES INJECTIONS DE NUCLÉO-PRO- TÉIDES DE FOIE ET AU COURS DES ALTÉRATIONS EXPÉRIMENTALES ET PATHOLOGIQUES DU FOIE.

L'introduction dans l'organisme d'une substance étrangère, telles que des bactéries, des substances albuminoïdes, des globules rouges, entraîne bientôt une réaction de défense du sérum. Il apparaît dans ce sérum une propriété spéciale visant à la destruction de la substance introduite. Cette propriété du sérum, on l'a attribuée à la présence d'une substance aussi indéfinie qu'hypothétique, dénommée *anticorps*. Toute réaction de défense d'un sérum vient de la présence d'un anticorps.

On comprend dès lors combien ce terme d'anticorps prend une signification étendue. Il traduit toute réaction défensive d'un sérum à l'égard d'une intrusion étrangère.

Notre but est d'étudier le rôle des anticorps hépatiques en expérimentation et en pathologie. Ces anticorps

hépatiques se forment après pénétration dans l'organisme de nucléoprotéides hépatiques provenant d'une autre espèce animale ou de la même espèce, ou du même animal. Ces anticorps, à l'égard des albumines cellulaires possèdent au plus haut point, comme nous l'avons vu dans un chapitre précédent, la propriété d'altérer les cellules d'où provenaient les albuminoïdes injectées. Ces anticorps peuvent être ainsi des *cytolysines*, si l'on dénomme cytolysine tout poison capable d'altérer la structure cellulaire. D'après la source des cellules injectées en premier lieu, il s'agit d'*hétérocytolysines*, (lysine apparue dans le sang après injection de foie provenant d'une autre espèce animale par ex : cytolysine du lapin contre le foie de cobaye, quand ce lapin a reçu des injections de foie de cobaye), d'*iso-cytolysine* (quand, par ex : elle apparaît dans le sang d'un lapin ayant reçu des injections de foie de lapin), d'*autocytolysine* (quand elle apparaît dans le sang d'animal ayant reçu des injections de son propre foie).

Cette notion importante des cytolysines trouve son application aussi bien en pathologie qu'en expérimentation. Au cours de certaines altérations parenchymateuses, le malade doit résorber ses propres albumines cellulaires. Pourquoi ne pas admettre que ces résorptions ne sont pas comparables aux injections expérimentales ? Pourquoi ne pas soutenir la possibilité d'une autocytolysine de réaction ? Ainsi se créerait un cycle de réaction dont la résultante serait l'accentuation de la lésion.

La clinique autorisait dans une certaine mesure de pareilles hypothèses. N'assistons-nous pas au cours des

cirrhoses à des recrudescences des phénomènes d'insuffisance hépatique, même quand le malade soigné à l'hôpital se trouve à l'abri de toutes les intoxications exogènes ? Certains hépatiques entrent dans les services avec des signes d'insuffisance hépatique évidente ; ces signes, malgré le régime lacté, ne font que s'accroître sous nos yeux. Les malades maigrissent, tombent dans une hébété et une torpeur progressive, un subictère de plus en plus prononcé colore leur conjonctive, leur urobilinurie augmente en netteté, l'urée baisse dans le taux urinaire. Tout enfin traduit l'atteinte *progressive* de l'organe hépatique. Pourquoi ce qu'il reste du parenchyme scléreux n'évolue-t-il pas vers une réparation ? Il faut donc admettre une cause persistante d'altération cellulaire. Cette cause ne semble pas provenir de l'extérieur, donc, elle se crée dans l'organisme. La notion des cytolytines nous permettait peut-être d'entrevoir cette cause : la résorption de quelques cellules primitivement altérées par l'intoxication avait ouvert un cercle vicieux, le sang réagissait en accentuant la lésion, la réaction de défense du sang aboutissait à l'exagération de la lésion parenchymateuse.

C'était là une hypothèse satisfaisante, il fallait des preuves. Il fallait juger de la vérité de cette interprétation.

Cette confirmation constituait le point difficile du problème. L'injection de sérum de cirrhotique à l'animal ne pouvait que mal nous édifier sur le pouvoir anti-hépatique humain de ce sérum. D'autre part, on ne pouvait songer à une expérimentation différente.

Restait un procédé pour mettre en évidence la cytolysine : *la réaction de fixation du complément de Bordet et Gengou* :

Voici en quoi consiste cette épreuve : Un sérum A possède une propriété réactionnelle qu'il nous faut mettre en évidence. Nous le chauffons à 56°, il perd la propriété de nuire à l'égard de la cellule hépatique, par exemple : tant qu'il reste isolé. Mettons avec ce sérum chauffé à 56° A, un sérum B non chauffé (ce dernier ne possédant aucune action spécifique, c'est par exemple : un sérum de cobaye normal), immédiatement le sérum A, grâce au trait d'union sérum B, peut agir sur la cellule hépatique contre laquelle A possède une action spécifique. Cette chaîne d'union est indissoluble et B, que l'on appelle l'alexine, le complément « est fixé ». Comment allons-nous connaître cette fixation ? Simplement en cherchant à utiliser ce trait d'union non spécifique : le complément. Dans notre mélange, ajoutons un sérum hémolytique chauffé à 56°, et des globules rouges contre lesquels le sérum hémolytique est préparé. Le sérum hémolytique chauffé a perdu tout pouvoir hémolysant que seul un complément quelconque peut lui rendre. Il cherche un complément. Si celui du mélange est libre, il l'utilise, l'hémolyse suit. Si le complément est fixé, il ne se fait pas d'hémolyse. Il s'agit en somme de rechercher d'une façon indirecte la fixation du complément.

Cette méthode d'exploration utilisée successivement par *Bordet et Gengou* pour l'exploration des sérums anti-microbiens, par *Widal et Le Sourd* pour le diagnostic de la fièvre typhoïde, par *Moreschi* puis par *Neisser et Sachs* pour le diagnostic médico-légal des taches de sang, permet à *Dopter* de mettre en évidence la sensibilisatrice dans le sérum des sujets atteints de

dysenterie bacillaire, à *Wassermann* et *Bruck* de déceler chez l'animal la tuberculine et l'anti-tuberculine, à *Müller* et *Oppenheim* de découvrir les anticorps de la gonococcie, à *Neisser* et *Bruck* les anticorps de la syphilis, que *Wassermann* et *Plaut*, *A. Marie* et *Levaditi*, enfin *Schutzé* retrouvaient dans le liquide céphalo-rachidien des paralytiques généraux. Nous-mêmes, en collaboration avec *MM. Guillain* et *Boidin*, avons mis en évidence cette réaction de fixation dans le sang d'un charbonneux guéri et dans le sang d'un lapin vacciné et immunisé. D'autre part, *C. Foix* et *E. Mallein* décelaient une réaction de fixation sur le streptocoque au cours de la scarlatine.

1° DES ANTICORPS HÉPATIQUES CHEZ LES ANIMAUX PRÉPARÉS PAR INJECTIONS DE NUCLÉO-PROTÉIDES DU FOÏE.

Michaelis et *Fleischmann*, les premiers, utilisèrent cette réaction pour la recherche des cytolysines dans le sang d'animaux préparés par des injections de substance hépatique étrangère.

C'est dire rapidement que nous pouvons nous fier à cette réaction, qui dans d'autres expériences s'est montrée assez fidèle dans la recherche des sensibilisatrices expérimentales et cliniques pour être considérée presque comme spécifique et suffisante pour dépister cette sensibilisatrice.

Seulement, ce n'est pas une réaction facile à réaliser pratiquement. Elle nécessite, nous le verrons, de grandes précautions, et sa réalisation n'est pas exempte de difficultés. Il nous fallait, avant de l'utiliser en pathologie humaine, chercher à fixer l'étendue de sa spécificité. Nous avons, pour ce fait, utilisé nos animaux préparés par des nucléo-protéides de foie, qui eux, d'une façon évidente, possédaient dans leur sérum des anticorps hépatiques.

Des anticorps après injections de nucléo-protéides hépatiques étrangères. — Nos recherches ont porté sur des lapins préparés par des nucléoprotéides de foie de cobaye.

Il s'agissait d'animaux, auxquels nous injections à quatre ou cinq reprises, espacées de huit à dix jours, 10 centimètres cubes d'une solution alcaline (dosée à raison de 20 à 22 grammes par litre) de nucléoprotéides de foie de cobaye préparées suivant la technique de *Henri Bierry, Auguste Pettit et Mayer*.

Après un mois et demi d'injections, ces animaux étaient saignés aseptiquement à la carotide, et, à l'aide de leur sérum, on procédait à la recherche de la sensibilisatrice.

Nous reproduisons un tableau d'une expérience schématique. Les quantités sont évaluées en gouttes. Dans un premier tube, nous n'obtenons pas d'hémolyse, le complément a été fixé. Dans le deuxième, nous avons une légère hémolyse attribuable à la moins grande quantité de substance hépatique. Les autres tubes servent de témoins et montrent que, sans cellules hépati-

ques, le complément n'est pas fixé, que le complément sans l'ambocepteur spécifique reste libre. Le tube 5

	1	2	3	4	5	6	7
Sérum d'un lapin préparé par des injections de nucléo-protéides de foie de cobaye, chauffé à 56° (ambocepteur spécifique).....	10	10	10	»	»	»	»
Complément (sérum de cobaye normal).....	2	2	2	2	»	»	2
Émulsion de foie de cobaye dans une solution chlorurée à 8 ‰ après 24 heures de glacière.....	2	1	»	2	2	»	»
Solution physiologique de NaCl 8 ‰	»	1	2	10	16	14	12
3 heures d'étuve à 37° :							
Ambocepteur hémolytique.....	4	4	4	4	»	4	4
Globules rouges contre lesquels est préparé A. H. — 1 20.....	10	10	10	10	10	10	10
Hémolyse après 10 minutes.....	0	légère	+	+	0	0	+

confirme que les cellules hépatiques n'hémolysent pas à elles seules, et les tubes 6 et 7 que, pour qu'il y ait hémolyse, il faut un complément libre.

L'étude de la réaction de fixation du complément peut donc fournir de précieux renseignements. Seulement, ajoutent dans un remarquable travail *L. Michaelis* et *F. Fleischmann*, chez ces animaux préparés, l'anticorps mis en évidence ne se montre pas nettement spécifique pour les cellules hépatiques et ceci pour deux raisons :

La première est la suivante. Cet anticorps hépatique possède des propriétés hémolytiques, il est donc anti-

sanguin. Cette propriété hémolytique est loin d'être constante, il semble plutôt qu'elle soit la conséquence d'une insuffisance de technique. Michaëlis et Fleischmann, en effet, injectent à leurs animaux pour les préparer du foie lavé et broyé ; or, rien n'est plus difficile et plus imparfait qu'un lavage du foie ; ils ont fatalement injecté du sang en même temps que leur substance hépatique, aussi leur sérum est-il à la fois hépatotoxique et hémolytique. La preuve en est facile à faire : nos animaux, qui ont toujours reçu seulement du parenchyme, sous la forme de nucléo-protéides hépatiques, dont la souillure sanguine est facile à éviter, n'ont jamais présenté un sérum hémolytique.

La deuxième raison de la non-spécificité de cet anticorps s'énonce ainsi : la fixation du complément se fait aussi bien sur des émulsions de rein et de rate que sur des émulsions de foie (1). Il s'agit donc d'*élément de spécificité douteuse ou du moins de spécificité incomplète*.

A l'aide de l'étude histologique des lésions provoquées par les injections des sérums ainsi préparés, *H. Bierry*, *A. Pettit* et *G. Schaeffer* sont arrivés à des conclusions analogues, et nos recherches histologiques viennent entièrement approuver cette manière de voir. *Les sérums hépatotoxiques lèsent non seulement le foie, mais*

1. Dans un travail récent, *Albert Schütze* arrive aux mêmes conclusions. Il vérifie, ce que nous avons antérieurement affirmé, à savoir que tout sérum préparé contre un organe peut, dans certains cas, fixer le complément sur l'extrait d'un autre organe. La réaction n'est pas toujours absolument spécifique.

aussi le parenchyme rénal. Seulement, avons-nous ajouté, le pouvoir hépatotoxique dépasse le pouvoir néphrolytique, et ceci est démontré non seulement par la comparaison de l'intensité des lésions histologiques, mais encore par une *réaction d'épuisement* dont nous avons déjà décrit la technique à la Société de Biologie.

Voici le tableau et l'exposé de cette réaction :

Réaction d'épuisement.

	1	2	3	4	5
Sérum de lapin préparé contre le foie de cobaye, chauffé 56°.....	10	10	»	»	»
Sérum de lapin normal, chauffé à 56°.....	»	»	10	10	»
Complément.....	2	2	2	2	2
Extrait de foie de cobaye.....	2	»	2	»	»
Extrait de rein de cobaye.....	»	2	»	2	»
Solution de NaCl à 8 ‰.....	6	6	6	6	16
3 heures d'étuve :					
Complément.....	1	1	1	1	1
Extrait de foie de cobaye.....	2	2	2	2	2
2 heures d'étuve :					
Ambocepteur hémolytique.....	2	2	2	2	2
Globules rouges 1/20.....	4	4	4	4	4
Hémolyse après 10 minutes.....	+	très légère	+	+	+

Dans deux tubes, nous plaçons les mêmes quantités de sérum hépatotoxique, la même quantité de complé-

ment ; et dans l'un, de la substance hépatique, contre laquelle est préparé le sérum, dans l'autre, de la substance rénale. Après trois heures d'étuve, nous ajoutons dans les deux, du complément et du parenchyme hépatique. Si le sérum cytotoxique a épuisé son action sur le foie, dans le premier séjour à l'étuve, il ne fixera pas de nouveau le complément, d'où, après deuxième séjour de deux heures, l'adjonction d'un ambocepteur hémolytique et de globules rouges donnera l'hémolyse puisque le complément est libre. Par contre, dans le tube contenant primitivement du rein, le sérum hépatotoxique fixe le complément, mais n'épuise pas son action. Après le premier séjour à l'étuve, il peut encore fixer le complément sur le foie, d'où après le deuxième séjour l'ambocepteur hémolytique ne trouvant pas de complément libre, il n'y a pas d'hémolyse.

Cette expérience démontre que le sérum d'un animal préparé par les injections de nucléoprotéides de foie d'une autre espèce possède une action cytolytique à l'égard du rein, donc *il n'est pas entièrement spécifique*. Seulement, le sérum hépatotoxique *épuise son action* d'une façon beaucoup *plus complète sur le foie que sur le rein*.

C'est dire, qu'il existe une spécificité des sérums cytotoxiques, mais celle-ci est une spécificité relative. Pour être schématique, nous pourrions conclure que le sérum d'un animal préparé par les nucléoprotéides de foie possède une double action : *une action spécifique hépatotoxique* et *une action non spécifique polytoxique* (cette

dernière *frappant particulièrement le rein, émonctoire des toxines*).

Pour arriver à de telles conclusions, nous avons le plus possible écarté les causes d'erreurs et c'est pourquoi, au lieu de préparer nos animaux comme Michaelis et Fleischmann à l'aide du foie lavé, nous les avons préparés par les nucléoprotéides, ce qui nous a bien permis d'obtenir le plus de spécificité possible dans nos sérums, mais seulement une *spécificité complexe*.

Certaines expériences récentes semblent venir à l'appui de cette manière de voir au sujet de la grande étendue des spécificités cytolytiques. C'est ainsi que récemment K. Landsteiner, H. Müller et O. Pætzl montrent que le sérum de lapins infectés par la douvine présente la propriété de fixer le complément sur du foie de cobaye. Ces auteurs n'interprètent pas ce phénomène bizarre. Il semble que les animaux infectés par la douvine forment des cytolsines hépatiques, sous la forme de l'ambocepteur cytolytique, que met en évidence la réaction de fixation.

Des anticorps après injections de nucléo-protéides hépatiques de la même espèce. — Notre animal de choix fut le lapin. Le sérum à explorer provenait de deux lapins ayant reçu chacun plusieurs injections intrapéritonéales de nucléoprotéides de foie de lapin. L'expérience se présentait simplement. Nous la résumons dans notre troisième tableau (p. 184).

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Sérum iso-hépatotoxique, chauffé à 56°.....	10	10	10	10	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»
Sérum normal chauffé.....	»	»	»	»	10	10	10	10	»	»	»	»	»	»
Émulsion de foie.....	2	2	»	»	2	2	»	»	2	2	»	»	2	»
Émulsion de rein.....	»	»	2	2	»	»	2	2	»	»	2	»	»	»
Complément.....	2	4	2	4	2	4	2	4	2	4	2	2	»	»
Eau chlorurée à 8 ‰.....	6	4	6	4	6	4	6	4	16	14	16	18	18	20
3 heures d'étuve:														
Ambocepteur hémolytique.....	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Globules rouges 1/10.....	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
Hémolyse après 10 m.....	0	légère	0	+	légère	+	légère	+	+	+	+	+	0	0

Les tubes de 5 à 14 sont des tubes témoins. Dans 1 et 2, le complément est fixé sur du foie, d'où peu ou pas d'hémolyse ; dans 3, le complément est fixé sur du rein, et dans 4, une dose plus forte de complément n'est plus fixée sur du rein. Ce tableau nous permet donc d'affirmer dans le sérum de notre lapin, ayant reçu des injections de nucléoprotéides de foie de lapin, *l'existence d'un anticorps plus nettement hépatolytique que néphrolytique.*

Des anticorps, après injections au même animal de nucléo-protéides hépatiques de son propre foie. — Ce que nous venons d'affirmer sur l'apparition d'anticorps après injections de nucléoprotéides de la

même espèce s'applique de même quand il s'agit d'injections de nucléoprotéides du foie du même animal. Ici, les anticorps sont décelables de même par la réaction de fixation. Nous les avons recherchés dans le sérum d'un lapin, auquel nous avons enlevé, à plusieurs reprises, de 10 à 15 grammes de foie, et auquel nous avons injecté ensuite les nucléoprotéides des parcelles enlevées. La réaction fut, à peu de chose près, comparable aux réactions précédentes.

L'absence d'hémolyse dans le premier tube démontrait que le sérum du lapin en question possédait une substance qui fixait le complément sur la cellule hépatique; cette substance, selon toute probabilité, est un anticorps hépatique.

Nous n'avons, malheureusement, pas pu répéter sur plusieurs animaux cette expérience intéressante, les ablations de foie suivies d'injections échappant difficilement à l'infection péritonéale qui empêche souvent la survie des animaux.

De ces différentes réactions comparatives, nous pouvons conclure :

1. *La réaction de fixation permet de déceler chez les animaux préparés l'existence des anticorps hépatolytiques.*

2. *Ces anticorps ne sont pas nettement spécifiques; ils fixent le complément non seulement sur le foie, mais encore sur le rein.*

3. *Une réaction d'épuisement permet de constater que l'anticorps hépatolytique épuise plus facilement son action sur le foie que sur le rein.*

4. *Ces anticorps apparaissent après injections de nucléoprotéides hépatiques de la même espèce ou du même animal, mais plus nettement quand les nucléoprotéides proviennent d'un animal d'une espèce différente.*

2° DES ANTICORPS AU COURS DES PROCESSUS DE CIRRHOSE EN ÉVOLUTION

Des anticorps au cours des processus de cirrhose en évolution. — Chaque animal en résorbant ses propres cellules donne naissance à une autolysine, voilà un fait non seulement démontré par les expériences précédentes, mais encore admis par tous les auteurs s'étant occupés de cytotoxines et en particulier par M. Besredka de l'Institut Pasteur.

Il était intéressant de rechercher à mettre en évidence la présence de ces anticorps au cours des processus de cirrhose. Nous avons, en effet, antérieurement montré la part importante, que joue la lésion et la destruction parenchymateuse dans ces processus. Destruction parenchymateuse équivant à résorption, il était naturel qu'il se formât une substance de réaction contre cette pénétration d'albuminoïde dans la circulation générale. Nous l'avons recherchée par la méthode de la fixation du complément sur un lapin en évolution cirrhotique et sur plusieurs malades au cours de cirrhoses biveineuses. Nos résultats n'ont pas toujours été positifs, nous verrons qu'à l'inconstance et qu'à l'irrégularité des résultats se rattache, peut-être, un point intéressant de l'évolution clinique des cirrhoses.

A. — CHEZ L'ANIMAL.

Auto-cyto-précipitine. — L'étude des anticorps au cours de l'évolution d'une lésion parenchymateuse hépatique a fait le sujet d'un admirable travail de *Centanni*. Cet auteur a étudié particulièrement les propriétés précipitantes du sérum d'animaux atteints de distomatose hépatique. Voici comment il procède : il broie finement dans du sérum à 0,85 0/0 de chlorure de sodium, du foie d'un animal saigné. Après vingt-quatre heures de séjour à la glacière, on centrifuge et l'on recueille le liquide limpide dont l'asepsie doit être parfaite (cultures de contrôle). Dans ce liquide de lavage des cellules hépatiques, on ajoute dans la proportion de 1 pour 5 du sérum d'animal atteint de distomum hepaticum, et le tout est porté à l'étuve en présence de tubes témoins. Dans les tubes de distomatose-sérum se produit un précipité relativement abondant, qui fait défaut dans les tubes témoins. Pourquoi le sérum de distomatose possède-t-il cette propriété de précipiter l'extrait de foie ? C'est que les cellules hépatiques lésées par la distomatose laissent passer leurs protéines dans la circulation. Ces protéines étant des corps toxiques, l'organisme subit une atteinte de cette pénétration toxique, il se défend en formant un anticorps qui, en cette occurrence, est une auto-cyto-précipitine.

Nous avons de la même façon recherché une précipitine dans le sérum de lapins indemnes de distomatose

mais ayant reçu des injections de nucléo-protéides de foie. Or, à deux reprises, cette recherche resta sans résultat. De même, chez un lapin en évolution cirrhotique, nous n'avons pu mettre en évidence ce pouvoir précipitant. Ce n'est pas dire que des résultats négatifs soient suffisamment probants pour nous permettre de critiquer les faits de Centanni.

Cytolysines. — D'ailleurs, une expérience démontre que tout animal en évolution cirrhotique est capable de créer dans son sérum une substance de réaction. Il est facile de la mettre en évidence par la réaction de fixation de Bordet et Gengou. Ainsi le lapin 85, en pleine évolution cirrhotique (juillet 1907), que permettait d'affirmer l'examen histologique d'une prise aseptique, en pleine intoxication chronique par le chloroforme, possède une réaction assez nettement positive dont le tableau est presque entièrement superposable au tableau 4. Cette fixation primitive nous permet, dans une certaine mesure, d'affirmer l'existence d'un anticorps hépatique (1).

1. En même temps que nous, *Von Bergmann et E. Savini* rapportaient des résultats analogues. Ils ont remarqué que le sérum d'animaux intoxiqués par le phosphore possède la propriété de fixer le complément sur de l'extrait de foie, tandis que cette propriété fait défaut dans le sérum d'animaux non intoxiqués. La conclusion de leur travail affirme l'existence d'un anticorps hépatique chez les animaux dont le foie subit un processus de dégénérescence. C'est exactement la conclusion de nos recherches.

B. — CHEZ L'HOMME.

Cyto-précipitine. — Si l'animal atteint de lésions hépatiques en évolution présente dans son sérum une substance de réaction décelable par la fixation du complément, l'homme ne doit pas échapper à cette règle. Des recherches s'imposaient donc dans cette direction.

Centanni, dans son travail sur les auto-cyto-précipitines, effleure ce sujet sans insister. Dans un de ses tableaux de précipitation, nous voyons qu'il met en évidence dans le sang de deux cirrhotiques l'existence d'une anti-précipitine. Il met au contact du distomatose-sérum de l'extrait de foie de lapin ; à ce mélange, qui précipiterait spontanément à cause de la précipitine du distomatose-sérum, on ajoute une certaine quantité de sérum de cirrhotique hépatique, la précipitation ne se produit pas, le sérum de cirrhose contient donc une *antiprécipitine*.

Nous n'avons pu répéter cette curieuse expérience, et c'est en vain que nous avons cherché à déceler dans le sérum des cirrhotiques une précipitine. Suivant la technique de *Centanni*, nous avons mis nos sérums cirrhotiques au contact de macération de foie de lapin. Jamais nous n'avons observé la moindre précipitation.

Cytolysines. -- De même que chez les animaux, il convient de rechercher chez l'homme la substance de réaction antihépatique à l'aide de la réaction de fixation. Seulement, ici, quelques données techniques sont né-

cessaires pour éclairer la complexité de la réaction.

Choix du complément. — Nous avions à notre disposition trois sérums qui pouvaient nous fournir un complément : le sérum du lapin, de cobaye et celui d'homme. Tous les trois n'ont pas une égale importance. Nous avons repoussé l'emploi du sérum de lapin pour nous borner seulement à l'emploi du sérum de cobaye et d'homme ; c'est seulement parce que ce dernier se trouvait mieux à notre portée que nous lui avons donné la préférence.

Choix de l'antigène. — L'antigène est l'élément contre lequel est dirigé l'anticorps, en cette circonstance c'est de la substance hépatique. Nous avons employé, comme antigène, du foie et du rein de cobaye, de lapin et d'homme. L'origine qui s'éloignait le moins de la réalité physiologique, était l'origine humaine. Il était naturel de rechercher à fixer le complément sur une substance appartenant à la même espèce animale.

Nous n'avons donc utilisé que des produits d'origine humaine. Le complément était du sérum d'homme normal, l'anticorps était un sérum humain cirrhotique chauffé à 56°, l'antigène de la macération de foie humain.

Technique. — Pour obtenir un antigène, il fallait posséder du foie frais et non macéré. Des parcelles de cet organe étaient recueillies le plus aseptiquement possible et le plus tôt possible après la mort de sujets indemnes de toute affection hépatique.

L'organe était immédiatement divisé en fines tranches, puis

broyé au mortier en présence de fin sable de quartz stérilisé au four Pasteur. Après broyage, la bouillie était diluée dans une quantité de volume double de solution chlorurée sodique à 7 0/00, quelques cristaux de thymol y étaient ajoutés pour empêcher la fermentation. Et le tout était porté vingt-quatre heures à la glacière.

Après vingt-quatre heures à la glacière, centrifugation de quelques minutes, puis décantation. Le liquide de la couche moyenne opaque et homogène constituait l'*antigène*.

	ÉPREUVE		TÉMOINS									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Sérum cirrhotique chauffé.....	10	10	»	»	»	»	10	10	»	»	»	»
Sérum homme normal chauffé.....	»	»	10	»	»	»	»	»	10	»	»	»
Émulsion foie (homme).....	4	4	4	4	4	4	»	»	»	»	»	»
Complément (homme).....	2	4	2	2	4	»	2	4	2	2	4	»
Solution physiologique à 8 ‰.....	14	12	14	24	22	26	18	16	18	28	26	30
3 heures d'étuve :												
Ambocepteur hémolytique.....	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Globules rouges (homme) 1/5.....	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Hémolyse après 10 minutes.....	0	0	+	+	+	0	++	++	++	++	++	0

Pour les réactions, nous avons procédé de façon à peu près identique pour rechercher l'existence de l'anticorps. Nous rapportons dans ce tableau le résumé d'une expérience positive faite le 23 octobre 1907, à l'aide du sérum de l'observation 2.

On remarque dans ce tableau le grand nombre des tubes témoins, c'est seulement à cette condition que la réaction peut être jugée convaincante. Nous avons toujours comparé la réaction de fixation d'un sérum cirrhotique avec celle d'un sérum d'homme en apparence indemne de tout accident hépatique en évolution.

Le sérum d'homme non cirrhotique possède la faculté de fixer le complément, lorsque celui-ci est à petites doses. Aussi avons-nous toujours placé, pour chaque réaction, deux tubes analogues dont le seul point distinctif était, dans l'un, une plus forte dose de complément. De cette façon, la comparaison des tubes contenant du sérum cirrhotique nous a toujours montré, en cas de réaction positive, une plus forte hémolyse dans les premiers. Ainsi, assez souvent, le tube 2, qui contient 4 gouttes de complément et du sérum cirrhotique, hémolyse un peu, autant que le tube 3, qui contient 2 gouttes de complément et le sérum normal. En somme, *les sérums cirrhotiques fixent bien plus fortement le complément sur des cellules hépatiques que les sérums normaux.*

Cette réaction peut donc être utilisée à condition d'être pratiquée par comparaison avec des sérums témoins. Une autre question peut se poser actuellement : cette réaction permet-elle d'affirmer l'existence d'un anticorps hépatique ?

Depuis les recherches récentes de *Wassermann* d'une part, de *Levaditi* et ses collaborateurs de l'autre, on sait que le sérum des syphilitiques possède la curieuse

propriété de fixer le complément sur le foie, et ceci, non seulement sur le foie de nouveau-nés syphilitiques, mais encore sur du foie normal. Pendant quelque temps, on crut que cette réaction était caractéristique des sérums syphilitiques. Il n'en est rien. Dans un article tout récent *H. Much* et *F. Eichelberg* prétendent que le sérum des scarlatineux fixe le complément sur du foie de syphilitique. Pourquoi ces faits surprenants? Il est difficile de répondre à l'heure actuelle. Aussi, convient-il de ne constater que les faits et de se garder des interprétations hâtives et hypothétiques.

Quoi qu'il en soit, nos malades n'étaient pas syphilitiques, autant qu'il est permis de l'affirmer après interrogatoire et examen médical, ils n'étaient pas non plus scarlatineux, et cependant leur sérum fixait le complément sur de la substance hépatique. Cette réaction n'était pas constante et faisait souvent défaut, il nous a semblé qu'elle ne se montrait positive qu'aux périodes d'aggravation de la cirrhose, qu'elle coïncidait avec les poussées d'ictère grave, qu'elle disparaissait au contraire dans certaines phases d'amélioration, enfin qu'elle manquait chez nombre de témoins. C'est pourquoi, nous croyons être en droit de rapprocher l'évolution clinique de la réaction de laboratoire et de conclure à l'existence d'un anticorps hépatique développé à la suite de résorptions étendues de parenchyme en voie de dégénérescence.

Cet anticorps ainsi découvert dans le sérum des cirrhotiques est-il vraiment spécifique? Telle était la seconde partie de la discussion. Ne se trouvait-on pas

en face d'un anticorps fixant également le complément sur du foie et sur du rein, comme nous l'avons vu chez les animaux préparés ?

De la spécificité de l'anticorps. — Le même problème se posait donc chez l'homme comme chez l'animal, seulement la solution était entourée ici d'obscurité plus profonde. Il fallait placer les sérums cirrhotiques en présence d'autres parenchymes que le foie. Seul, le rein se trouvait à notre portée (les prises post-mortem ne peuvent en effet provoquer de grands délabrements).

Nous avons donc placé dans des tubes de plusieurs épreuves tantôt du foie, tantôt du rein. Or, sur cinq sérums cirrhotiques, comparés le même jour, quatre donnaient des réactions positives sur le foie et des réactions négatives avec le rein. Un seul nous donnait une réaction positive sur les deux tubes. Que nous dit l'observation clinique de ce malade dont la fixation est positive pour le foie et pour le rein : « État rapidement grave, affaiblissement progressif, délire ; il meurt trois jours plus tard. » Nous comprenons qu'à cette phase terminale le sang possède une action toxique diffuse et étendue, il ne s'agit plus d'une évolution locale, mais bien d'une évolution générale d'un processus d'insuffisance hépatique et rénale.

En nous appuyant sur les observations qui suivent, en nous appuyant aussi sur l'absence de réaction de fixation à l'état normal, et chez les sujets non syphilitiques et non scarlatineux, dont le foie n'est pas le siège d'un processus de dégénérescence, nous croyons devoir conclure *que la réaction de fixation*, telle que

nous l'avons exposée dans les tableaux précédents, suffit pour autoriser l'affirmation d'un anticorps hépatique.

Nous rapportons ici même le résumé succinct de ces observations pour permettre de mieux juger en comparant la clinique, la réaction de laboratoire et l'évolution du processus.

1^o ÉVOLUTION GÉNÉRALE DE LA RÉACTION

OBS. I. — *Cirrhose de Laënnec*. — B..., âgé de 54 ans, tailleur de pierres, entre à Cochin le 21 juin 1907.

Sujet très fortement alcoolique. Pas d'antécédents pathologiques importants.

Son ventre grossit depuis un mois, et les malléoles sont œdématisées depuis quinze jours.

A l'entrée : facies subictérique. Grosse ascite. Circulation collatérale. Foie petit. Rate volumineuse.

Pas d'albumine. Légère urobilinurie.

A 10 jours d'intervalle, 2 ponctions sont faites, l'une de 6 litres, l'autre de 5 litres 1/2.

16 juillet. — Depuis son entrée, le malade est au régime lacté, le teint s'est éclairci, l'ictère a disparu, l'urobilinurie persiste.

Première réaction de fixation négative.

18 août. — L'amélioration s'accuse, on ne fait durant le mois d'août que deux ponctions. L'état général s'améliore.

Deuxième réaction de fixation négative.

1^{er} septembre. — État général excellent, le malade se lève, on ne pratique des ponctions que tous les vingt jours.

Troisième réaction de fixation négative.

14 septembre. — Depuis le 8 septembre, l'ascite se reproduit d'une façon plus rapide, le malade se sent toujours bien.

Il est depuis quinze jours au régime ordinaire, il absorbe du vin en cachette.

Quatrième réaction de fixation positive.

Les jours qui suivent, l'état général s'aggrave, l'ascite se reproduit rapidement, on retire 13 litres le 24 septembre, 12 litres le 8 octobre, 10 litres le 14 octobre.

23 octobre. — Des poussées douloureuses péritonéales surviennent depuis quelques jours.

Cinquième réaction de fixation positive.

26 octobre. — Le malade depuis quelques jours s'est subitement affaibli. Il délire la nuit, se plaint de son abdomen, vomit à plusieurs reprises. Il maigrit rapidement. Il se fait emporter chez lui par sa famille le 26 octobre et il meurt deux jours plus tard.

Cette observation nous montre donc qu'au cours d'une cirrhose, la réaction n'est pas constante, elle se montre à certaines périodes et particulièrement au moment où le foie est le siège d'une poussée dégénérative.

OBS. II. — *Cirrhose de Laënnec avec ictère.* — B..., âgé de 52 ans, cimentier, entre à Cochin le 13 septembre 1907.

Antécédents personnels : une fièvre typhoïde à 19 ans, une bronchite à 32 ans, ayant duré quatre mois.

Alcoolisme progressif, buveur de vin.

Il est jaune depuis trois ans, sans décoloration des matières, son ictère s'est installé après une poussée douloureuse hépatique de nature indéterminée. Depuis juillet 1907, il se plaint de coliques, d'anorexie progressive et d'affaiblissement général.

C'est à partir de son entrée que progressivement son ventre augmente de volume et une ascite apparaît avec circulation collatérale et œdème des membres inférieurs. L'ictère persiste

sans décoloration des matières. Le foie est petit, la rate est perceptible à la palpation au-dessous du rebord costal.

Pas d'albuminurie, mais réaction de Gmelin et urobilinurie. Résistance globulaire normale.

14 septembre. — Première réaction de fixation légèrement positive.

Dans le mois d'octobre, le malade continue à s'émacier rapidement. Il ne boit pas son lait, souffre de violentes douleurs abdominales qui le font vomir ; en même temps, son ascite se développe.

On lui retire 5 litres de liquide le 14 octobre et 3 litres le 21 octobre.

23 octobre. — Deuxième réaction de fixation positive.

Il meurt le 25 octobre.

Autopsie : cirrhose de Laënnec nodulaire, sans sténose biliaire. Grosse rate, pas de tuberculose pulmonaire.

Cette réaction de fixation quelques jours avant la mort est curieuse à noter, car elle fut à la fois positive pour le foie et pour le rein. Elle nous permet de comprendre, dans une certaine mesure, la complexité des intoxications endogènes, qui accompagnent la terminaison de la cirrhose. Sauf ce fait, l'observation II est presque superposable à l'observation I, en ce qu'il est de la progression de caractère positif des réactions de fixation.

OBS. III. — *Cirrhose alcoolique hypertrophique.* — C..., 57 ans typographe, entre à l'hôpital à la fin de juillet.

Aucune infection antérieure. Sujet très alcoolique.

Depuis six semaines, il se plaint que son ventre grossit et devient douloureux. Il suit déjà chez lui un régime lacté mais sans résultat.

Actuellement, teint bronzé, subictère des conjonctives, petite ascite, circulation collatérale. Grosse rate. Foie gros et dur.

Pas d'albuminurie.

18 août 1907. — *Première réaction de fixation négative.*

1^{er} septembre. — Depuis plusieurs jours, prostration légère, une ascite considérable persiste.

Deuxième réaction de fixation positive.

A partir de cette époque, le malade ne peut être suivi, il quitte l'hôpital.

Obs. IV. — *Cirrhose alcoolique hypertrophique.* — C..., 52 ans, employé d'octroi, entre à l'hôpital fin juin.

Grand alcoolique. Depuis trois mois, subictère et développement d'une ascite progressive.

A l'examen : ascite avec circulation collatérale. Gros foie et grosse rate.

Pas d'albuminurie.

26 juillet 1907. — *Première réaction de fixation négative.*

Depuis le 26 juillet, l'ascite progresse, elle est ponctionnée une fois. Le liquide se reproduit rapidement. Le malade maigrit. Pas d'albuminurie.

18 août. — *Deuxième réaction de fixation négative.*

1^{er} septembre. — L'état général s'altère, le malade continue à maigrir et à perdre l'appétit.

Troisième réaction de fixation positive.

Il quitte l'hôpital dans un état précaire.

Toutes ces observations montrent au début une réaction de fixation négative, puis, à mesure que l'état s'aggrave, survient une phase de réaction positive. C'est l'évolution d'une cirrhose grave et progressive. Il n'en est pas toujours ainsi. Certaines cirrhoses, qui à l'entrée étaient en poussée aiguë, s'améliorent par le traitement hygiéno-diététique. Alors, on comprend comment

les réactions seront positives au début, et négatives plus tard.

OBS. V. — *Cirrhose de Laënnec*. — B..., 60 ans, grand alcoolique, entre le 15 juillet à l'hôpital, présentant une grosse ascite, de la circulation collatérale, un petit foie, en un mot, tous les signes d'une cirrhose de Laënnec. Il a maigri depuis deux mois environ. Légère albuminurie.

16 juillet. — *Première réaction de fixation positive.*

Il est mis au régime lacté, on observe une amélioration dans l'état général.

26 juillet. — *Deuxième réaction de fixation négative.*

Puis, dans le mois d'août, se dessine une légère aggravation quelques taches purpuriques se montrent, le malade présente un teint bronzé. L'albuminurie persiste.

18 août. — *Troisième réaction de fixation positive.*

Le malade sort de l'hôpital, sur sa demande, le 20 août.

OBS. VI. — *Cirrhose de Laënnec*. — M^{me} S..., âgée de 48 ans, marchande aux Halles, n'a jamais eu aucune affection antérieure. Alcoolisme très marqué.

Elle est malade depuis quatre mois, l'œdème des jambes a débuté, pas d'ictère. On lui a fait, dans un séjour antérieur, quatre ponctions pour une ascite, dont la quantité oscille entre 10 et 12 litres.

Pas d'albuminurie.

1^{er} octobre. — *Première réaction de fixation positive.*

Elle s'améliore rapidement avec le régime lacté et on la ponctionne deux fois durant le mois d'octobre.

Elle sort de l'hôpital très améliorée.

Les observations précédentes semblent démontrer qu'au cours de la cirrhose, il se forme à certaines périodes dans le sang des substances de réaction, dont la nature mal définie s'accommode assez du terme d'anti-

corps. En effet, cette substance de réaction possède une action nocive à l'égard du parenchyme hépatique, c'est une réaction de défense contre la résorption de cellules altérées, dont le but semble être une accentuation de la lésion hépatique.

Ces réactions humérales ne se montrent pas toujours avec la même intensité. Cette substance de réaction se trouve plus ou moins neutralisée par une autre substance, véritable *anti-anticorps*, ou mieux *anticytoly-sine*. *Substance neutralisante de l'anticorps et anticorps même subissent des oscillations suivant l'époque où l'on observe les malades. Les périodes d'aggravation coïncident avec l'apparition de l'anticorps dans les réactions de fixation. Au contraire l'amélioration générale du malade coïncide avec la disparition dans sa circulation de cet anticorps ou du moins avec sa neutralisation totale.*

On voit combien l'aggravation d'une cirrhose devient un phénomène complexe. Il n'y a pas seulement marche progressive d'une lésion sclérosante et atrophique, il n'y a pas seulement insuffisance hépatique, il y a aussi réaction humorale antihépatique. Tous ces processus se combinent, se surajoutent dans l'évolution progressive et grave d'une cirrhose, se neutralisent ou s'effacent dans la marche vers l'amélioration locale et générale.

2° CAS ISOLÉS NE CONTENANT QU'UN OU DEUX
EXAMENS POSITIFS

Obs. VII. — *Cirrhose de Laënnec*. — T..., cuisinier, âgé de 46 ans. Aucune maladie antérieure.

Malade depuis deux mois ; au début, troubles digestifs. Le ventre augmente de volume depuis un mois. L'ascite se développe durant un séjour en chirurgie, où le malade soignait des contusions du membre inférieur gauche.

Pas d'ictère, mais teint foncé de la peau.

Pas d'albuminurie.

Petit foie, grosse rate.

23 octobre. — *Réaction de fixation positive.*

19 novembre. — L'ascite a été ponctionnée il y a dix jours et se reproduit rapidement, état stationnaire.

Réaction de fixation positive.

Obs. VIII. — *Cirrhose de Laënnec*. — L..., 41 ans, présente une ascite depuis deux mois. Sujet très alcoolique.

Léger subictère, œdème des jambes.

Petit foie, grosse rate, pas d'albuminurie.

28 octobre. — *Réaction de fixation légèrement positive.*

19 novembre. — Ponctionné la dernière fois le 11 novembre, le liquide se reproduit. Le malade est fébricitant, ce qu'explique une lésion du sommet droit.

Réaction de fixation légèrement positive.

Obs. IX. — *Cirrhose hypertrophique alcoolique*. — C..., 29 ans, brasseur, fortement alcoolique. Se plaint de l'augmentation de volume de son ventre datant d'un mois.

Gros foie dur, grosse rate.

Pas d'ascite mais circulation collatérale.

Dyspepsie alcoolique.

23 octobre. — Réaction de fixation positive.

OBS. X. — *Cirrhose de Lënnec*. — M^{me} C..., 52 ans, ménagère, a fait des excès alcooliques.

Subictérique depuis cinq mois. Son ventre a augmenté de volume depuis deux mois.

A l'entrée : cirrhose biveineuse à petit foie avec légère ascite. Pleurésie gauche ponctionnée le 15.

19 novembre. — Réaction de fixation positive.

OBS. XI. — *Cirrhose hypertrophique alcoolique*. — H..., 56 ans, entré le 3 octobre 1907. Malade depuis cinq mois.

Cirrhose hypertrophique avec ascite et circulation collatérale, subictère, urobilinurie.

Amaigrissement rapide. L'ascite est ponctionnée 3 fois en deux mois et se reproduit rapidement.

19 novembre. — Réaction de fixation positive.

OBS. XII. — *Cirrhose de Laënnec*. — Tart..., 73 ans, très alcoolique.

Le ventre a augmenté de volume depuis trois mois. A l'entrée (12 novembre) : cirrhose atrophique avec ascite peu abondante, grosse rate, circulation collatérale.

19 novembre. — Réaction de fixation positive.

3^e OBSERVATIONS NÉGATIVES

OBS. XIII. — *Cirrhose hypertrophique alcoolique*. — P..., 35 ans, garçon marchand de vins, grand alcoolique. Présente de grands accidents nerveux avec délire. Gros foie dur, pas de grosse rate, légère circulation collatérale.

16 juillet. — Réaction de fixation négative.

OBS. XIV. — *Cirrhose de Laënnec avec ictère.* — X..., 59 ans, jardinier (août 1907), très alcoolique, présente depuis trois mois un ictère avec œdème des membres inférieurs. Ne boit plus de vin depuis un mois. Régime lacté depuis cinq jours.

Ictère jaune, selles colorées.

Foie petit, ascite volumineuse, circulation collatérale, grosse rate, légère albuminurie.

18 août et 1^{er} septembre. — *Réaction négative.*

OBS. XV. — *Cirrhose de Laënnec.* — L..., 59 ans, tailleur, très alcoolique ; depuis cinq mois, son ventre a augmenté de volume.

Ascite de 10 litres, petit foie, grosse rate, pas d'albuminurie.

État général encore satisfaisant.

1^{er} octobre. — *Réaction de fixation négative.*

OBS. XVI. — *Méningite tuberculeuse chez un alcoolique.* — N..., 44 ans, emballer, alcoolique avancé, entre à l'hôpital le 13 juillet 1907.

Meurt dans le service de méningite tuberculeuse.

15 juillet (2 jours avant la mort). — *Réaction de fixation négative.*

L'autopsie montre l'intégrité macroscopique du foie et des reins.

OBS. XVII. — *Asystolie et cirrhose cardiaque.* — B..., 49 ans, ménagère, alcoolique. Depuis six semaines, oppression avec tachycardie et asthénie cardiaque.

15 juillet. — *Réaction de fixation négative.*

OBS. XVIII. — *Asystolie.* — C..., 55 ans, entre à l'hôpital le 13 octobre.

Asystolie avec tachy-arythmie avec rythme couplé alternant. Foie cardiaque dur.

19 novembre. — *Réaction de fixation négative.*

OBS. XIX. — *Cancer de l'estomac*. — G..., 67 ans, néoplasme gastrique avec propagation hépatique. Subictère sans décoloration des matières.

19 novembre. — *Réaction de fixation négative*.

La comparaison des résultats précédents permet une distinction entre différents types cirrhotiques. Dans une première série, 7 cas se montrent négatifs. Les malades qui composent cette série n'ont pas tous une affection hépatique en évolution. Nous voyons, parmi eux, une *méningite tuberculeuse*, une *asystolie*, un *cancer de l'estomac*. Il est naturel qu'une réaction destinée à déceler une substance de réaction antihépatique fasse défaut chez eux, puisqu'il leur manque la résorption des foyers de dégénérescence hépatique, puisqu'il leur manque l'intoxication primordiale par les produits hépatiques. Cela n'est pas pour nous étonner. Mais pourquoi trouvons-nous dans ces 7 cas négatifs, 4 d'entre eux qui se rapportent à des cirrhoses biveineuses indiscutables? C'est que notre expérience a porté, durant une période où la dégénérescence hépatique pouvait être immobilisée ou enrayée dans sa marche progressive, ou bien c'est qu'une *anticytolysine* était apparue dans le sang pour neutraliser l'anticorps de réaction contre l'intoxication par résorption hépatique. Il est difficile de répondre d'une façon catégorique à ce sujet, l'inconstance de la réaction de fixation du complément sur le foie est un fait commun dans le cours des cirrhoses, et nous ne pouvons d'une façon définitive en donner la raison d'être.

Dans une deuxième série de faits, 6 observations de

cirrhoses biveineuses types donnèrent des réactions de fixation positives. Mais soit que les matériaux nous aient manqué, soit que les malades aient quitté l'hôpital, nous n'avons pu suivre l'évolution de cette réaction de fixation.

Beaucoup plus intéressante *est la troisième série.* Elle se rapporte à des cas qui, à des périodes différentes, donnèrent des réactions différentes. C'est tout d'abord *deux malades qui entrent à l'hôpital en pleine cirrhose* et chez lesquels, au début, les réactions de fixation sont positives et plus tard deviennent négatives. Quoi de plus simple, nos sujets quittant la vie extra-hospitalière où leur foie avait à supporter les *assauts toxiques* de copieuses libations, entrent à l'hôpital ; au début, ce sont des *intoxiqués*, leur parenchyme hépatique atteint est résorbé, d'où ensuite auto-intoxication, d'où réaction sanguine, apparition d'un anticorps. Quelques semaines plus tard, le régime lacté a laissé reposer le foie, le parenchyme n'a plus de raison d'entrer en résorption, au contraire il doit se réparer. *L'organisme n'a plus à réagir à l'égard d'une absorption auto-toxique*, l'anticorps a disparu, la réaction est négative.

Voici, par contre, d'autres malades, dont nous n'avons pu étudier entièrement que 4 observations, *leur réaction est négative au début, puis à mesure que leur état s'aggrave, leur réaction devient positive.* L'apparition de la réaction positive chez de tels malades précède, nous semble-t-il, l'aggravation générale. L'observation I (la seule vraiment complète à cause de la succession régulière de 5 réactions de fixation) présente un fait intéres-

sant et curieux : la première fois que notre réaction est positive, malgré l'état satisfaisant de l'abdomen et de l'organisme en général, notre attention est attirée vers une poussée dégénérative, nous nous informons : le malade se faisait apporter du vin depuis quelques jours et le buvait en cachette. Il semble que dès lors tout change : c'est la goutte qui fait déborder le verre, l'état général s'altère, une forte poussée dégénérative paraît survenir puisque l'anticorps traduit en somme la réaction à l'égard de la résorption des cellules altérées et le malade meurt un mois plus tard.

En somme, *la découverte d'un anticorps par la réaction de fixation* pratiquée comme nous l'avons conseillé *semble coïncider avec les poussées dégénératives hépatiques dans les cirrhoses*. Aussi comprenons-nous son évolution intermittente, puisque la clinique nous enseigne que souvent la marche des cirrhoses se fait par bonds successifs.

Chaque poussée de dégénérescence hépatique entraîne une résorption partielle des tissus dégénérés. Cette résorption est naturellement toxique. D'où défense de l'organisme à l'égard de cette auto-intoxication. Cette défense se traduit par la mise en liberté d'un anticorps qui n'est, en somme, qu'une lysine dirigée contre les albumines hépatiques ; la lésion cellulaire se trouve de ce fait accentuée, puisqu'elle doit supporter l'atteinte d'un nouveau poison. Le cycle progressif est créé ; plus l'on avance, plus le foie doit souffrir d'influences toxiques diverses, *après la cessation d'intoxication externe, c'est l'intoxication interne*. Il s'est fait en somme une

dissociation du processus de défense organique. Pour se défendre contre l'intoxication par résorption hépatique, l'organisme crée un anticorps, qui ne fait qu'accentuer cette intoxication en accentuant la lésion. *Le malade ne défend plus son foie, il se défend contre son foie.*

La question de l'évolution des cirrhoses cesse ainsi de rester sur un terrain uniquement organique. *Il n'y a pas seulement insuffisance hépatique, il y a autodestruction hépatique.* L'organisme en général prend donc une large part dans l'évolution progressive d'une lésion, au début, locale. C'est un court aperçu de l'extrême complexité à laquelle peut aboutir l'étude, pourtant si simple, en apparence, de l'évolution d'une cirrhose.

CHAPITRE VII

CONCLUSIONS

1° Deux théories pathogéniques se disputent l'interprétation des cirrhoses ; l'une admet qu'il s'agit dès le début d'une réaction interstitielle, l'altération parenchymateuse étant ultérieure et consécutive, c'est la **théorie interstitielle**. L'autre considère la lésion épithéliale comme primitive, c'est la cellule hépatique qu'atteint tout d'abord l'intoxication ; elle se trouve ainsi détruite et à sa place se développe une cicatrice fibreuse, c'est la **théorie parenchymateuse**.

2° Chacune de ces deux théories correspond à certains faits d'observation réelle. Si l'apparition du tissu fibreux périvasculaire se forme quelquefois en dehors de toute atteinte cellulaire, ce qui, pour certains cas, vient à l'appui de la théorie interstitielle, par contre, la précession de l'atteinte cellulaire sur la réaction fibreuse paraît une règle d'une constance presque absolue, et ce fait sert de preuve à l'opinion parenchymateuse. Cette dernière interprétation paraît en effet, serrer de plus près la vérité des faits ; la précocité de la lésion

parenchymateuse constitue un fait général d'une extrême importance et qui se montre comme la conséquence de la fragilité cellulaire.

3° La cellule hépatique apparaît *d'une fragilité remarquable* à l'égard de toute modification de la *tension osmotique* des milieux qui la baignent et à l'égard de *toute action toxique ou infectieuse*.

Nous avons eu l'occasion de démontrer que les altérations cellulaires surviennent déjà *une heure et demie* après l'injection intraportale de certaines solutions hypertoniques, de même qu'elles suivent presque immédiatement une action toxique quelconque (phosphore, mercure, alcool, toluène-diamine, chloroforme) ou une action microbienne.

4° Cette fragilité cellulaire se traduit par des altérations extrêmement précoces, affectant le type de la *dégénérescence granuleuse acidophile* avec ou sans pycnose du noyau.

Ces altérations cellulaires siègent presque toujours autour de l'espace porte dans les intoxications rapides, après un ou deux jours elles se groupent au centre du lobule et bientôt cette deuxième localisation brule les étapes, dépasse en intensité les lésions périportales, à telle fin que cette zone a été appelée « zone fragile ».

Cette atteinte cellulaire se répare facilement par *régénérescence cellulaire*, par *hypertrophie compensatrice* avoisinante et par *karyokinèse* des cellules hépatiques, quand il s'agit d'une intoxication passagère. Par contre, lorsque l'intoxication se répète à intervalles rapprochés et se trouve suffisamment atténuée pour ne

pas provoquer de dégénérescence graisseuse étendue, les dégénérescences granuleuses persistent, les cellules atteintes se résorbent et progressivement au niveau des foyers touchés se développe une *réaction fibreuse* qui est le début d'une cirrhose en voie de développement.

Il en résulte que dégénérescences granuleuses, atteintes cellulaires répétées et non brutales semblent affecter des connexions intimes avec le processus de cirrhose au début, c'est à cette opinion que nous conduisent les examens histologiques des prises successives d'un même foie en évolution cirrhotique.

L'extrême fragilité cytoplasmique de la cellule hépatique nous paraît fournir un argument nouveau qui vient à l'appui de la précession des altérations parenchymateuses sur les altérations interstitielles.

5° Comment se développe le tissu fibreux au début de la cirrhose? Suivant quatre processus que nos recherches nous permettent de classer de la façon suivante :

Processus biliaire.

— vasculaire.

— cicatriciel.

— pericellulaire.

Seul, le *processus vasculaire* semble parfois se développer en dehors de toute atteinte parenchymateuse. Par contre, à l'origine du *processus biliaire et cicatriciel*, nous constatons la *précocité de l'atteinte cellulaire* et l'évolution ultérieure du tissu fibreux au niveau des foyers cellulaires atteints.

La *cirrhose péricellulaire* est fréquente, elle se développe toujours autour d'une cellule en dégénérescence granuleuse. Au début, la sclérose se borne à un épaississement de la paroi du capillaire. Bientôt, cette sclérose s'accroît, les cellules de Kupffer y prennent une part importante.

Cette sclérose peut être facilement interprétée, avec M. Chauffard, comme un *processus de défense*, mais plus défense de l'organisme à l'égard de la cellule dégénérée en voie de résorption, que défense de la cellule elle-même contre l'intoxication.

6° Toute cellule altérée, en voie de résorption, comme l'est la cellule dégénérée et granuleuse, devient une source d'intoxication. Progressivement, elle fait passer dans la circulation, non seulement les poisons qu'elle a fixés, mais aussi les albumines, qui constituent sa substance.

D'où, défense par l'enkystement et par cirrhose péricellulaire, d'où aussi, l'apparition dans le sang de poisons dits anticorps, analogues à ceux que l'on fait apparaître dans la circulation d'un animal, auquel on injecte de la substance hépatique d'un autre animal. Cette substance de réaction est due à la résorption hépatique, c'est un *anticorps hépatotoxique*, le sujet ne défend pas son foie, mais se défend contre son foie.

Grâce à la méthode de Bordet et Gengou, nous avons pu dépister cette substance *non seulement dans le sang d'animaux préparés*, mais aussi dans le *sérum de cirrhotiques* à certaines périodes, où le parenchyme hépatique subit une poussée dégénérative. Cet anticorps

complique encore plus la marche grave et progressive des cirrhoses à leur période terminale.

7° Ces substances de réaction possèdent probablement mais à un degré moindre les propriétés nocives pour le foie des hépatotoxines, c'est-à-dire, elles ne font qu'accentuer la lésion cellulaire, elles prolongent aussi sa durée, si bien qu'après une phase d'intoxication externe suit une phase d'intoxication interne.

L'altération hépatique se trouve ainsi renforcée à nouveau. Ces *hépatotoxines*, non seulement peuvent provoquer des altérations cellulaires du foie, mais encore une *réaction interstitielle*, quand elles sont administrées à petites doses répétées. Cette réaction apparaît plus nettement quand il s'agit d'hétéro-hépatotoxines mais existe encore avec les iso-hépatotoxines et les auto-hépatotoxines.

On ne peut s'empêcher de comparer l'évolution d'une cirrhose au début à ces altérations produites par les hépatotoxines. En effet, au début d'une cirrhose, l'atteinte toxique a altéré une partie du parenchyme ; celui-ci est résorbé par la suite et le malade se comporte comme un animal auquel on injecterait du parenchyme hépatique, le fait seul de résorber son foie suffit, semble-t-il, à provoquer une atteinte même scléreuse du parenchyme avoisinant.

L'altération cellulaire, non seulement précède la sclérose mais semble même aider dans une certaine mesure l'apparition d'une réaction conjonctive.

8° L'étude histologique et expérimentale des cirrhoses fait assister à une *continuelle répercussion des alté-*

rations cellulaires ou interstitielles les unes sur les autres.

De fait, la cirrhose au point de vue pathogénique devient d'une *extrême complexité*. Il n'y a pas seulement atteinte organique locale. L'étude des anticorps nous a montré que l'état général, que la réaction humorale jouaient un rôle important dans cette question encore si obscure de la transformation scléreuse du parenchyme hépatique.

EXPÉRIENCES

Injection intraportale hypo-hyper-et isotonique de chlorure de sodium.

INJECTIONS INTRAPORTALES DE SOLUTION CHLORURÉE SODIQUE
A 7,5 0/00.

Expér. 50. Cobaye. Poids : 320 gr.

Le 4 juin 1906, injection intraportale de 2 centimètres cubes d'une solution de chlorure de sodium à 7,5 0/00.

Point cryoscopique : $\Delta = 0,49$.

Tué par section du cou une heure plus tard.

Examen histologique. — En général, la morphologie cellulaire est intacte. Les cellules montrent presque toutes l'aspect finement réticulé, le noyau possède une constitution normale. Dans la partie périphérique du lobule, on voit tout d'abord quelques cellules altérées, enserrées, étoilées, acidophiles et granuleuses ; ces cellules montrent parfois un noyau en pycnose.

C'est surtout au contact immédiat de l'espace porte que se groupent les cellules en dégénérescence atrophique et granuleuse ; leurs noyaux sont fréquemment augmentés de volume et manifestent une évolution hyperplasique.

Expér. 181. Cobaye albinos. Poids : 260 gr.

Le 25 août 1907, injection intraportale de 2 c.c d'une solution de chlorure de sodium à 7,5 0/00.

Point cryoscopique : $\Delta = 0,49$.

Tué par section du cou une heure et demie plus tard.

Examen histologique. — Les cellules du lobule affectent en général un aspect normal. Seulement, autour de l'espace porte se voient quelques cellules granuleuses. Pas de pycnose nucléaire. Les veinules portes ne montrent aucune modification.

INJECTIONS INTRAPORTALES D'UNE SOLUTION CHLORURÉE SODIQUE
HYPOTONIQUE.

Expér. 51. Cobaye mâle. Poids : 350 gr.

Le 4 juin 1906, injection intraportale de 2 centimètres cubes d'une solution hypotonique de chlorure de sodium à 1 0/00.

Point cryoscopique : $\Delta = 0,05$.

Examen histologique. — Les cellules, en général, apparaissent très claires.

Leurs dimensions semblent augmentées. C'est à peine si au voisinage des espaces portes on découvre une ou deux cellules altérées. Les lésions de gigantisme ou de pycnose nucléaire sont rares.

Expér. 187. Cobaye mâle. Poids : 320 gr.

Le 3 septembre 1907, injections intraportales de 3 centimètres cubes de sérum chloruré sodique.

Point cryoscopique : $\Delta = 0,10$.

Tué une heure et demie après l'injection.

Examen histologique. — Très peu d'altération cellulaire, intégrité parfaite et admirable, état clair des cellules. Au voisinage de l'espace porte, on trouve exceptionnellement des cellules très légèrement granuleuses sans altération du noyau. Ces altérations sont d'ailleurs rares.

INJECTIONS INTRAPORTALES D'UNE SOLUTION CHLORURÉE
SODIQUE HYPERTONIQUE.

Expér. 53. Cobaye. Poids : 310 gr.

Le 4 juin 1906, injections intraportales d'une solution hypertonique de chlorure de sodium à 20 0/00.

Point cryoscopique : $\Delta = 1,32$.

Tué une heure plus tard.

Examen histologique. — Contrairement aux deux examens antérieurs, la structure cellulaire se trouve modifiée d'une façon notable. Autour des espaces portes se voient de grandes plages de cellules en dégénérescence granuleuse avec atrophie et acidophilie. Les noyaux sont fréquemment en voie de gigantisme à l'intérieur de ces cellules altérées. A l'intérieur du lobule hépatique, c'est-à-dire à une certaine distance de l'espace porte, des cellules étoilées ou allongées se retrouvent, leurs noyaux présentent une tendance vers l'atrophie.

Expér. 189. Cobaye mâle. Poids : 320 gr.

Le 9 septembre 1907, injections intraportales de 2 centimètres cubes d'une solution de chlorure de sodium à 20 0/00.

Point cryoscopique : $\Delta = 1,32$.

Tué une heure et demie plus tard.

Examen histologique. — Les cellules du centre du lobule et de la partie moyenne sont normales, admirablement claires. Par contre, au voisinage de certains espaces portes, on retrouve des zones assez étendues de cellules en forte condensation granuleuse. Certaines même, allant jusqu'à la vacuolisation avec pycnose du noyau.

En certains endroits, à l'intérieur du lobule, se voient quelques figures étoilées de dégénérescence granuleuse.

Pas d'infiltration cellulaire, pas d'altération des éléments de l'espace porte ni de la charpente du lobule.

Intoxications par le phosphore.

VOIE INTRAPORTALE

Expér. 24. Cobaye. Poids : 340 gr.

20 mars 1906. — Injection intraportale d'un 1/2 centimètre cube d'huile phosphorée au 1 0/0.

Tué une demi-heure après.

Examen histologique. — Malgré la pénétration intrahépatique de l'huile phosphorée que démontre la présence de gouttelettes dans les vaisseaux portes, le foie semble indemne. A peine quelques rares cellules granuleuses se découvrent-elles au voisinage de l'espace porte.

Expér. 25. Cobaye mâle. Poids : 450 gr.

20 mars 1906. — Injection intraportale de 1 centimètre cube d'huile phosphorée au 1 0/0.

Tué une heure après.

Examen histologique. — Comme le précédent, lésions minimes. Très légère dégénérescence périportale granuleuse mais peu acidophile.

Expér. 27. Cobaye femelle. Poids : 320 gr.

21 mars 1906. — Injection intraportale de 1 centimètre cube d'huile phosphorée au 1 0/0.

Mort spontanée une heure et demie après l'injection.

Examen histologique. — Dégénérescence granuleuse assez étendue mais rarement accusée. Le cytoplasma est granuleux mais toujours creusé de vacuoles claires dont quelques-unes atteignent les dimensions d'un noyau. Les lésions nucléaires varient suivant les caractères des altérations cellulaires. Pycnose dans les cellules les plus fortement granuleuses au point que les

limites de la cellule sont effacées ; gigantisme nucléaire avec hyperchromasie dans les cellules les moins lésées ayant conservé leur charpente cytoplasmique.

Conclusion. — Les lésions cellulaires ne sont pas très précoces dans les injections intraportales d'huile phosphorée et ne sont nettes qu'après une heure et demie.

VOIE SOUS-CUTANÉE

Expér. 2. Cobaye femelle. Poids : 450 gr.

17 janvier 1906 au 5 février. — Trois injections sous-cutanées de quatre gouttes d'huile phosphorée au 1 0/0.

Tué le 7 février 1906.

Examen histologique. — Dégénérescence granuleuse très prononcée, le plus souvent frappant des groupes de cellules, particulièrement aux zones périportales. Certaines cellules du centre du lobule évoluent vers la dégénérescence graisseuse avec pycnose du noyau.

Expér. 9. Cobaye mâle. Poids : 420 gr.

Du 18 janvier au 5 février 1906 trois injections sous-cutanées de trois gouttes d'huile phosphorée.

Tué par section du cou le 6 février.

Examen histologique. — Tout le parenchyme est formé par l'alternance de cellules foncées et de cellules claires.

Les cellules claires ne sont pas normales, mais légèrement granuleuses, le noyau en est volumineux et d'aspect sain ; rarement au début de karyorrhexis.

Les cellules foncées sont des figures étoilées de dégénérescence granuleuse et même amorphe et vésiculaire dont le noyau est pycnotique.

Expér. 31. Cobaye. Poids : 430 gr.

Le 4 et le 6 avril 1906 deux injections sous-cutanée d'un 1/2 centimètre cube chacune d'huile phosphorée au 1 0/0.

Mort dans la nuit du 6 au 7 avril 1906.

Examen histologique. — Forte dégénérescence granuleuse, particulièrement dégénérescence acidophile et atrophique des cellules autour de l'espace porte. Certaines cellules de la région moyenne du lobule montrent le début de la dégénérescence granuleuse sous la forme d'une surcharge granuleuse unipolaire. Peu d'altérations nucléaires, pas de pycnose.

Congestion centro-lobulaire avec diffusion de polynucléaires.

Expér. 160. Cobaye mâle. Poids : 250 gr.

Du 8 juillet au 21 août 1907, on lui fait quatre injections en dilution dans l'huile de paraffine.

Le 8 juillet : 10 gouttes d'huile phosphorée au 1 0/0.

Le 24 — 10 —

Le 30 — 15 —

Le 15 août : 20 —

L'animal meurt le 21 août ; il présente à l'autopsie un foie gras et mou de couleur jaunâtre.

Examen histologique du foie. — La fixation par le mélange osmique met en évidence une abondance considérable de gouttelettes graisseuses. Ces dégénérescences graisseuses sont généralisées à tout le lobule et paraissent atteindre uniformément toutes les cellules. Ces gouttelettes fixant en noir l'osmium sont réparties en nombre considérable dans un cytoplasma en dégénérescence granuleuse et nettement acidophile. En général, chaque cytoplasma paraît avoir subi une certaine atrophie, comme paraît le démontrer la netteté de la dissociation trabéculaire.

Les noyaux des cellules, par contre, paraissent augmenter de volume ; de forme arrondie, ils montrent des caryosomes peu nombreux, en voie de disparition, dans un suc nucléaire faiblement basophile. Certains noyaux sont creusés de cavités claires, véritables vacuoles qui ne fixent aucun colorant, ni l'acide osmique. Cette dégénérescence vacuolaire prédomine dans les cellules dont le cytoplasma est le plus atteint. Exceptionnel-

lement, les noyaux évoluent vers la dégénérescence pycnotique.

Entre ces cellules dégénérées se voient un certain nombre de globules rouges et quelques cellules conjonctives jeunes. En général, la réaction conjonctive est élémentaire, les espaces portes paraissent à peine plus infiltrés de cellules conjonctives que normalement.

En somme, ce qui prédomine est une dégénérescence graisseuse considérable.

Expér. 182. Cobaye mâle. Poids : 505 gr.

Du 28 août au 11 octobre 1907, on lui injecte en six injections sous-cutanées vingt-six gouttes d'huile phosphorée au 1 0/0.

Il meurt le 16 octobre, sept jours après la dernière piqure.

Le foie n'est pas gras, il ne présente pas de travées scléreuses évidentes.

La rate n'est pas augmentée de volume. Les reins sont décolorés et pâles. Les capsules surrénales grosses et congestionnées.

Examen histologique. — Les capsules surrénales sont fortement congestionnées et montrent de nombreuses figures de nécrose de coagulation.

Le foie montre une congestion généralisée à tout le lobule, prédominant au centre; autour de l'espace porte, prédominent les altérations cellulaires : dégénérescence granuleuse avec acidophilie, et pycnose du noyau.

Le tissu fibreux de l'espace porte plus considérable que normalement pénètre autour de quelques cellules voisines ; légère infiltration de polynucléaires.

Au centre du lobule se voit une légère dégénérescence graisseuse ponctiforme ; sclérose légère de la veine sus-hépatique.

Intoxications mercurielles

VOIE INTRAPÉRITONÉALE

Expér. 106. Cobaye mâle. Poids : 355 gr.

10 janvier 1907, injection intrapéritonéale de 1 centimètre cube de sublimé à saturation dans l'eau salée à 7 0/00.

Tué une heure plus tard.

Examen histologique. — Très peu de lésions cellulaires dans le lobule hépatique ; seulement autour de l'espace porte quelques cellules en dégénérescence granuleuse atrophique.

Expér. 107. Cobaye femelle albinos. Poids : 895 gr.

12 janvier 1907, injection de 1 centimètre cube de la même solution.

Tué deux heures plus tard.

Examen histologique. — Dégénérescence cellulaire à prédominance périportale. Autour de l'espace porte, les amas de cellules granuleuses ne présentent aucune altération nucléaire ; dans leur étendue se voient, par endroits, des éléments cellulaires arrondis, clairs, qui sont des cellules normales.

Dans le reste du lobule, les dégénérescences sont particulièrement monocellulaires, donnant des formes étoilées. Les formes vacuolaires avec pycnose sont rares.

Expér. 111. Cobaye mâle. Poids : 395 gr.

Le 19 janvier 1907, injection de 1 centimètre cube de la même solution.

Meurt trois heures plus tard.

Examen histologique. — Congestion intense du centre du

lobule, avec abondance des polynucléaires parmi les globules rouges. Presque toutes les cellules du centre du lobule montrent des lésions de dégénérescence amorphe acidophile, atrophique, avec ou sans pycnose. Fréquemment vacuolaires, ces cellules ne fixent pas l'osmium.

Les cellules de la périphérie (périportales) montrent aussi de nombreuses vacuoles claires, tandis que dans la partie moyenne du lobule, les cellules paraissent en général indemnes, avec seulement par endroits quelques figures étoilées.

Expér. 113. Cobaye femelle. Poids : 410 gr.

25 janvier, injection de 1 centimètre cube de sublimé à saturation dans le sérum artificiel.

Meurt six heures plus tard.

Examen histologique. — Autour des espaces portes, figures de dégénérescence granuleuse nette, mais isolée, sans altération du noyau.

Le reste du parenchyme est indemne.

Expér. 114. Cobaye mâle. Poids : 550 gr.

Le 26 janvier 1907, injection intrapéritonéale de 1/2 centimètre cube de sublimé à saturation dans le sérum artificiel.

Meurt dix-huit heures plus tard.

Examen histologique. — Congestion centro-lobulaire.

Dégénérescence granuleuse marquée des cellules du centre du lobule. Quelques figures étoilées dans la partie moyenne.

Expér. 110. Cobaye femelle. Poids : 847 gr.

19 janvier 1907, injection péritonéale de 1 centimètre cube de la même solution.

Meurt vingt-huit heures plus tard.

Examen histologique. — Congestion centro-lobulaire avec légère polynucléose dans les capillaires du lobule.

Dégénérescence granuleuse et fortement grasseuse de tout

le lobule et particulièrement des zones centrales. Pas de dégénérescences nucléaires avancées.

VOIE SOUS-CUTANÉE

Expér. 109. Cobaye mâle. Poids : 425 gr.

18 janvier 1907, injection sous-cutanée de 1/4 de centimètre cube d'huile au calomel.

Meurt cent vingt heures plus tard.

Examen histologique. — Congestion généralisée particulièrement centro-lobulaire.

Dégénérescence granuleuse généralisée, légère autour de l'espace porte, fortement acidophile et graisseuse avec dissociation trabéculaire dans la partie moyenne et centrale du lobule. Dans les cellules les plus dégénérées, les noyaux deviennent irréguliers et prennent des affinités colorantes de caryolyse.

Expér. 105. Cobaye femelle. Poids : 845 gr.

Du 5 janvier au 2 mars 1907 reçoit en douze injections 0,30 centigramme de sublimé.

Meurt le 5 mars.

Examen histologique. — Tous les degrés de dégénérescence se retrouvent, depuis la dégénérescence granuleuse jusqu'à la dégénérescence amorphe et graisseuse. Cette dernière est particulièrement marquée au centre du lobule. Les noyaux des cellules les plus altérées sont nettement en voie de pycnose.

Dans la périphérie du lobule se voient des formes étoilées. Légère congestion du centre du lobule.

Intoxications par l'alcool.*Intoxications rapides.*

VOIE INTRAPORTALE

Expér. 17. Cobaye mâle. Poids : 650 gr.

20 février 1906. — Injection intraportale de $\frac{1}{4}$ de centimètre cube d'une solution d'alcool à 60°.

Tué une demi-heure après l'injection.

Examen histologique. — Intégrité évidente du parenchyme hépatique, aucune altération cellulaire ni nucléaire.

Expér. 18. Cobaye femelle. Poids : 360 gr.

20 février 1906. — Injection intraportale de 1 centimètre cube d'alcool absolu.

Tué une heure plus tard.

Examen histologique. — Les cellules en dégénérescence granuleuse atrophique avec vacuolisation claire et pycnose se retrouvent en grand nombre sur les coupes, elles prédominent autour des espaces portes.

Expér. 19. Cobaye mâle. Poids : 420 gr.

20 février 1906. — Injection intraportale de 1 centimètre cube d'alcool absolu.

Tué une demi-heure après.

Examen histologique. — Ne montre aucune lésion évidente du cytoplasma ni du noyau.

VOIE INTRA VEINEUSE

Expér. 20. Lapin blanc. Poids : 3.200 gr.

Injection intraveineuse de 1 centimètre cube d'alcool absolu dilué dans sérum artificiel les 8, 9, 10, 11 mars 1906.

Tué le 16 mars.

Examen histologique. — Pas d'altération notable de la cellule hépatique.

VOIE INTRAPÉRITONÉALE

Expér. 73. Cobaye mâle. Poids : 640 gr.

Le 7 septembre 1906. — Injection péritonéale de 2 centimètres cubes d'alcool à 20°.

Le 9 septembre. — Injection de 4 centimètres cubes.

Tué le 10 septembre.

Examen histologique. — Légère augmentation des dimensions de la charpente connective de l'espace de Kiernan.

Les lésions sont surtout localisées sur l'élément cellulaire. Les cellules périportales sont particulièrement frappées

Séparées souvent les unes des autres par des polynucléaires ou des cellules conjonctives jeunes, elles présentent à la fois des lésions de dégénérescence et des signes de rénovation, sous la forme de figures caryorrexiques. Les lésions dégénératives plus ou moins largement réparties (dégénérescence en amas) se présentent à tous les stades depuis la simple condensation granuleuse, jusqu'à la dégénérescence amorphe et vacuolaire avec pycnose ou caryolyse. L'élément interstitiel porte aussi les traces d'un processus réparateur sous la forme de figures macrophagiques peu fréquentes mais indiscutables.

Le centre du lobule est relativement indemne. Seulement, par endroits, quelques figures étoilées de dégénérescence granuleuse se découvrent parmi les cellules saines.

Ce foie montre donc des lésions dégénératives périportales en voie de réparation.

Expér. 78. Cobaye mâle. Poids : 585 gr.

26 septembre. — Injection péritonéale de 2 centimètres cubes d'alcool à 90°.

Tué en plein coma une heure plus tard.

Examen histologique. — Aucune lésion cellulaire visible.

Intoxications lentes.

VOIE DIGESTIVE

Expér. 23. Cobaye femelle. Poids : 510 gr.

Du 17 mars au 29 avril 1906 reçoit dans son lait 24 centimètres cubes d'alcool à 90°.

Tué le 29 avril.

Examen histologique. — Dégénérescence granuleuse étendue des cellules périphériques du lobule. Cette dégénérescence donne aux cellules granuleuses des formes allongées, d'où par leur groupement la production de véritables bandes foncées tranchant sur le parenchyme. Ces bandes de cellules granuleuses partent des espaces portes qu'elles unissent les uns aux autres et aboutissent souvent aux veines centrobulaires. Ces travées sont particulièrement bourrées de globules rouges.

Les cellules comprises entre ces bandes présentent un type cellulaire normal.

C'est l'ébauche d'une dégénérescence granuleuse en bandes que nous avons vue dans ce seul cas.

Expér. 42. Cobaye mâle. Poids : 680 gr.

Du 9 mai au 25 juin reçoit par cathétérisme gastrique 56 centimètres cubes d'une solution alcoolique au 1/4.

Meurt le 25 juin.

Présente de nombreuses exulcérations gastriques.

Le foie est mou et nettement d'aspect gras.

Examen histologique. — Les espaces portes sont légèrement cirrhotiques, les fibrilles conjonctives pénètrent entre les travées cellulaires dans la périphérie du lobule. Par endroits, quelques cellules conjonctives jeunes sont infiltrées dans ce tissu de charpente.

Légère dégénérescence granuleuse des cellules périphériques du lobule. La zone moyenne paraît par contre presque normale. Au niveau de la zone centro-lobulaire, la dégénérescence granuleuse s'accuse d'autant plus qu'on s'approche du centre du lobule. Les cellules les plus centrales portent des vésicules graisseuses, de plus en plus nettes à mesure que se prononce l'atrophie cellulaire.

En résumé, très légère tendance cirrhotique et stéatose hépatique.

Expér. 161. Lapin blanc. Poids: 1.800 gr.

Du 11 juillet au 16 novembre 1907 a été alimenté chaque jour avec du son auquel on avait ajouté 10 centimètres cubes d'al-

$\frac{1}{100}$ 90°.

Avant sa mise en expérience, première laparotomie d'épreuve (9 juillet).

Deuxième laparotomie le 8 octobre 1907.

Saigné à la rotide le 16 novembre 1907. A l'autopsie, aucune trace de dégénérescence graisseuse avec processus cirrhotique.

Le foie d'aspect normal pèse 115 grammes.

Les reins pèsent 9 grammes, la rate 4 grammes.

Examen histologique. — Premier examen (9 juillet). — Foie normal sans névrose portale en évolution.

Deuxième examen (8 octobre). — Le lobule présente un aspect normal, les cellules sont claires, excepté autour de l'espace porte où se voient quelques cellules en dégénérescence granuleuse avec noyaux caryolysés.

L'espace porte est le siège d'une légère accumulation de petites cellules rondes.

Troisième examen (16 novembre). — Tout le lobule est formé de cellules claires. A peine, remarque-t-on à la périphérie du lobule, autour de l'espace porte des cellules atrophiées en dégénérescence granuleuse avec ou sans altération du noyau.

Dans l'espace porte, on signale l'abondance de fibrilles col-

lagènes et de cellules conjonctives, certaines cellules hépatiques sont encerclées. Seulement ces lésions de cirrhose en évolution sont relativement restreintes. Il s'agit d'une très légère cirrhose en évolution périportale.

Reins. — Structure normale du glomérule et du tube contourné.

VOIE INTRA-PÉRITONÉALE

Expér. 74. Cobaye femelle. Poids : 650 gr.

Du 15 septembre 1906 au 26 septembre en cinq injections intra-péritonéales reçoit 21 centimètres cubes de :

Alcool absolu. 10.

Eau distillée. 90.

Meurt dans la nuit du 26 septembre.

Examen histologique. — Congestion considérable du centro-lobule. Les dégénérescences granuleuses avec pyrose prédominent autour de la veine centrale. Les cellules périportales bien moins altérées montrent par endroits quelques figures karyokinétiques.

La charpente connective de l'espace porte est bourrée de cellules embryonnaires et de polynucléaires.

Expér. 76. Cobaye femelle. Poids : 765 gr.

Du 15 septembre 1906 au 11 octobre en 9 injections péritonéales 21 centimètres cubes de la solution précédente et 12 centimètres cubes d'une solution de :

Alcool absolu. 50.

Eau distillée. 100.

Meurt le 15 octobre.

Examen histologique. — Congestion centro-lobulaire. Dégénérescence granuleuse généralisée et fréquemment grasseuse au centre du lobule. Légère sclérose périportale pénétrant entre les cellules les plus périphériques du lobule.

Expér. 75. Cobaye mâle. Poids : 460 gr.

Du 15 septembre au 19 décembre 1906 en 21 injections intra-péritonéales 21 centimètres cubes de la solution au 1/10 et 49 centimètres cubes de la solution au 1/3.

Meurt le 8 janvier 1907.

Examen histologique. — Congestion centro-lobulaire peu marquée. Au niveau du centre du lobule prédomine un dégénérescence atrophique et acidophile. A la périphérie du lobule, les cellules sont presque normales, seulement quelques-unes présentent des figures étoilées de dégénérescence granuleuse acidophile monocellulaire.

L'espace porte montre une congestion diffuse; des cellules conjonctives jeunes infiltrant le tissu conjonctif de charpente, on retrouve aussi quelques figures de pycnose nucléaire.

Intoxications par la toluilène-diamine (Poulenc).

Intoxications rapides.

VOIE INTRAPORTALE

Expér. 14. Cobaye mâle. Poids : 420 gr.

18 février 1906. — Injection intraportale après laparotomie sans anesthésie de 1 centimètre cube d'une solution au 1/50 de toluilène-diamine dans l'eau distillée.

Tué par section du cou une heure et demie après l'injection.

Lésions histologiques. — Uniquement cellulaires, elles prédominent nettement autour de l'espace porte. Les cellules en contact avec la veine porte sont presque toutes en dégénérescence granuleuse acidophile. Le noyau présente des lésions de pycnose. Dans l'intérieur du lobule, quelques cellules isolées d'aspect étoilé montrent aussi ces lésions dégénératives du cytoplasma et du noyau.

Expér. 15. Cobaye mâle. Poids : 430 gr.

18 février 1906. — Injection intraportale après laparotomie sans anesthésie de la même solution de toluilène-diamine au 1/50 à la dose de 1 centimètre cube.

Tué par section du cou une demi-heure après l'injection.

Lésions histologiques. — Déjà altération de dégénérescence granuleuse sous la forme de cellules allongées, vacuolaires avec noyau en hyperchromasie au voisinage des espaces portes. Plus en dedans dans le lobule, se voient encore des cellules étoilées et granuleuses.

Expér. 16. Cobaye mâle. Poids : 540 gr.

19 février 1906. — Laparotomie aseptique sans anesthésie, on fait une prise de foie, l'hémostase est faite par une pointe de feu.

Injection intraportale de 1 centimètre cube de la solution de toluilène au 1/50. Suture de la paroi.

L'animal est tué 30 minutes plus tard. On recueille de nouveau une parcelle de foie et une autre une heure après la mort.

Lésions histologiques. — La première parcelle représente un foie indemne avec, cependant, en quelques rares points, des cellules en condensation granuleuse.

La deuxième parcelle, après l'injection de toluilène, montre par contre de bien plus nombreuses figures de dégénérescence. Dégénérescence déjà avancée, vacuolaire avec pycnose.

La troisième parcelle prise une heure après la mort fait découvrir encore beaucoup de lésions cellulaires. Les pycnoses sont fréquentes.

Conclusions. — Al'aide des injections intraportales de toluilène-diamine au 1/10, on provoque rapidement au voisinage de l'espace porte des nécroses cellulaires du type de dégénérescence granuleuse acidophile, dont l'accentuation se fait après la mort.

VOIE INTRAPÉRITONÉALE

Expér. 13. Cobaye femelle. Poids : 500 gr.

15 février 1906. — Injection péritonéale de 5 centigrammes de toluilène-diamine dans 10 centimètres cubes d'eau stérilisée.

Tué deux heures plus tard par section du cou.

Examen histologique. — Parenchyme indemne, pas trace de dégénérescence granuleuse ni pycnotique.

Intoxications lentes.

VOIE SOUS-CUTANÉE

Expér. 8. Cobaye femelle. Poids : 420 gr.

Du 23 janvier 1906 au 5 février reçoit en 2 injections 8 centimètres cubes de la solution de toluilène-diamine à saturation au 1/20.

Tué par section au cou le 6 février.

Examen histologique. — Lésions accusées et étendues du parenchyme. Les cellules hépatiques sont presque toutes en dégénérescence acidophile granuleuse avec pycnose ou caryolyse légère des noyaux.

Expér. 26. Cobaye mâle. Poids : 540 gr.

Du 27 mars 1906 au 25 avril reçoit 11 injections sous-cutanées de 1 centimètre cube de la solution au 1/30 de toluilène-diamine.

Tué le 29 avril.

Examen histologique. — Les lésions cellulaires sont prédominantes. En ilot ou en cellules séparées, les points de dégénérescence présentent de nombreuses figures pycnotiques. Pas trace de réaction interstitielle sinon augmentation sensible du nombre des cellules de Kupffer.

Expér. 94. Cobaye mâle. Poids : 633 gr.

Du 16 octobre 1906 au 11 avril 1907 en 38 injections 2 gr. 42 de toluilène-diamine pure en solution au 1/100 puis au 1/50.

Examen histologique. — Aucune trace de cirrhose hépatique. Tuméfaction trouble des éléments cellulaires entourant l'espace porte.

Le centre du lobule se caractérise par une dégénérescence granuleuse très accusée des éléments cellulaires, mais dégénérescence qui laisse encore subsister l'ordination cellulaire.

Expér. 208. Chien de 14 kg. (dû à l'obligeance de notre ami M. Brulé.)

Le 5 novembre 1907 on lui fait une injection intraveineuse et intrapéritonéale de 1 gramme de toluilène-diamine.

Il meurt ictérique le 8 novembre.

Examen histologique du foie. — Congestion intense et diffuse de tout le lobule. Les lésions parenchymateuses consistent en une dégénérescence granulo-graisseuse généralisée à toutes les cellules, celles-ci sont atrophiées à tel point qu'il en résulte une dissociation trabéculaire.

Les lésions protoplasmiques consistent surtout en une infiltration marquée de tout le cytoplasma par des vésicules adipeuses serrées.

Les noyaux de ces cellules altérées montrent des lésions variables. Dans quelques-unes le noyau est simplement augmenté de dimensions, d'autres fois, il présente en un point une condensation marquée de la chromatine et une évolution progressive vers la pycnose ou la caryorrexie.

Aucune altération notable de la charpente conjonctive.

Expér. 211. Chien de 16 kg. (dû à l'obligeance de notre ami M. Brulé.)

Meurt après quarante-huit heures d'intoxication suraiguë par la toluilène-diamine durant laquelle il présenta de l'ictère et de l'hémolyse sanguine.

Examen histologique. — Dissociation trabéculaire considérable. Congestion généralisée à tout le lobule. Dégénérescence atrophique granulo-graisseuse intense de toutes les cellules du lobule avec caryolyse des noyaux.

Expér. 170. Lapine. Poids : 2.400 gr.

Du 16 août au 13 novembre 1907, en 39 injections sous-cutanées reçoit 9 gr. 23 de méta-toluilène-diamine (Poulenc) par solution au 1/100 et au 1/50 dans l'eau stérilisée.

Prise de foie avant l'expérience constatant l'intégrité du parenchyme.

Deuxième prise du 29 août 1907.

Troisième prise le 14 septembre.

Quatrième prise le 13 novembre. — Après saignée mortelle à la carotide. Le péritoine à l'autopsie est rempli d'une légère ascite. De foie présente un aspect légèrement scléreux, pèse 85 grammes. Les reins sont normaux d'aspect, pèsent 8 et 9 grammes chacun, la rate pèse 4 grammes.

Examen histologique. — Premier examen. — Intégrité du parenchyme et de la charpente.

Deuxième examen (29 août). — Après treize jours d'expérience le parenchyme paraît normal et se trouve formé de cellules claires, sauf autour de l'espace porte. A ce niveau, on aperçoit de grands îlots formés de cellules en forte dégénérescence granuleuse, certaines mêmes contiennent quelques petites vacuoles graisseuses. Les noyaux sont presque toujours en caryorexie quelquefois en pycnose.

L'espace porte est le siège d'une poussée aiguë de cellules conjonctives, et dans les amas s'entremêlent déjà des fibrilles conjonctives. Il s'agit d'une lésion cellulaire avec légère réaction interstitielle.

Troisième examen (14 septembre). — Après dix-neuf jours d'expérience.

Au niveau de l'espace porte, la réaction interstitielle s'accuse, des fibrilles conjonctives nombreuses apparaissent et s'infiltrant

entre les cellules hépatiques les plus périphériques du lobule et les plus altérées.

Quatrième examen (13 novembre). — Après 79 à 80 jours d'expérience; les lésions épithéliales sont moins limitées dans tout le lobule, on observe l'alternance de cellules claires et de cellules granuleuses avec ou sans pycnose du noyau. Par endroits, à la périphérie d'un lobule au voisinage de cellules dégénérées se voient deux figures de karyokinèse.

L'espace porte est le siège d'une cirrhose évidente accusée au niveau des espaces de Kiernan, mais se prolongeant en pointe pour entourer complètement le lobule hépatique dans un anneau fibreux, mince et étroit dans les zones interportales. Ce tissu de réaction se compose d'îlots déjà adultes de tissu conjonctif, entourant des cellules hépatiques fortement dégénérées avec des noyaux pycnotiques. C'est en somme la cirrhose péri-lobulaire et annulaire en pleine période de formation.

La rate montre une forte transformation myéloïde avec figures de macrophagie qui traduisent l'atteinte sanguine provoquée par l'intoxication.

Sur les reins, les altérations ne se retrouvent qu'au niveau des tubes contournés sous la forme de tuméfaction granuleuse des tubes contournés avec chute de la bordure en brosse.

Expér. 171. Lapin. Poids : 2.400 gr.

Du 16 août au 5 décembre 1907 en 47 injections sous-cutanées, 600 centimètres cubes d'une solution de toluilène-diamine au 1/50 soit 12 grammes de toluilène.

Première prise de foie. — Le 2 août 1907.

Deuxième prise de foie. — Le 31 septembre.

Troisième prise de foie après saignée à la carotine. — Le 5 décembre 1907.

L'autopsie ne montre aucune lésion notable du parenchyme hépatique ni des reins. Le foie pèse 90 grammes, la rate 2 gr. 6.

Examen histologique. — Premier examen. — Foie indemne sans cirrhose et sans lésion cellulaire.

Deuxième examen. — Dégénérescence granuleuse des cellules périportales, à ce niveau se développe une cirrhose au début où le tissu conjonctif est embryonnaire. Dans ces îlots de tissu embryonnaire, se voient quelques macrophages de polynucléaires et des polynucléaires. Le tissu fibreux de cet espace entoure complètement par endroits les cellules hépatiques dégénérées. Les veines sushépatiques montrent une transformation scléreuse évidente.

Troisième examen. — Foie. — Dégénérescence granuleuse et graisseuse des cellules périportales. Le centre du lobule est indemne.

Cirrhose périportale très légère en poussée aiguë. La lésion ne s'est guère plus prononcée que dans les préparations antérieures. Cependant la cirrhose suit une évolution à extension péri-cellulaire.

Reins. — De nombreux tubes contournés sont le siège de cytolysse évidente.

Intoxications par le chloroforme

Intoxications rapides.

PAR INHALATION.

Expér. 3. Cobaye mâle. Poids : 380 gr.

8 février 1906. — Inhalation mortelle en 7 minutes.

Examen histologique. — Intégrité des éléments cellulaires.

Expér. 4. Cobaye femelle. Poids : 470 gr.

8 février 1906. — Inhalation mortelle en 9 minutes.

Examen histologique. — Intégrité des éléments cellulaires

VOIE SOUS-CUTANÉE

Expér. 34. Cobaye mâle. Poids : 380 gr.

19 avril 1906. — 10 gouttes de chloroforme anesthésique par la voie sous-cutanée.

Mort dans la nuit du 20 au 31.

Examen histologique. — Peu de cellules saines, tendance générale à la dégénérescence granuleuse. Dans certaines de ces cellules dégénérées apparaissent des vacuoles claires. Cette dégénérescence s'est disposée particulièrement autour de la veine sushépatique. Dans les zones saines se voient quelques cellules atrophiées en étoiles dont le noyau est pycnotique.

Expér. 35. Cobaye femelle. Poids : 430 gr.

18 avril 1906. — 10 gouttes de chloroforme anesthésique par la voie sous-cutanée.

Mort dans la nuit du 21 au 22.

Examen histologique. — Congestion du centre du lobule. De nombreux polynucléaires se retrouvent dans les mailles des travées cellulaires.

Les cellules presque toutes dégénérées, granuleuses et atrophiées montrent au niveau des régions centro-lobulaires des vacuoles claires et des vésicules graisseuses.

Expér. 36. Cobaye femelle. Poids : 340 gr.

21 avril 1906. — 5 gouttes de chloroforme anesthésique sous-cutané.

23 avril. — Même inoculation.

Meurt dans la nuit du 24 au 25 avril.

Examen histologique. — Profondes lésions du parenchyme. Autour de l'espace porte, toutes les cellules sont frappées de dégénérescence granuleuse avec chromatolyse du noyau qui prend des affinités acidophiles. Certains noyaux prennent des dimensions gigantesques avec tendance marquée à la carorrexie

rayonnante centrale. Entre ces cellules granuleuses se voient quelques cellules étoilées vacuolaires, graisseuses, dont le noyau présente différents degrés de caryolyse ou de pycnose. Certains noyaux rompus ont dispersé leur chromatine dans le cytoplasma.

Autour de la veine sus-hépatique, congestion considérable avec dissociation des travées cellulaires, les espaces intercellulaires sont comblés par des globules rouges, des polynucléaires et quelques rares lymphocytes. Sur la limite de cette zone de dégénérescence centrale, se voient des figures de karyokinèse hépatique.

Expér. 37. Cobaye mâle. Poids : 420 gr.

21 avril. — 5 gouttes de chloroforme par la voie sous-cutanée.

23 avril. — Même inoculation.

25 avril. — 10 gouttes de chloroforme, même voie.

Meurt le 25 avril.

Examen histologique. — Dégénérescence granuleuse avec caryolyse de tout le lobule. Nécrose complète graisseuse de tout le centre du lobule.

Expér. 60. Cobaye mâle. Poids : 380 gr.

14 juillet. — Injection sous-cutanée de 1/2 centimètre cube de la solution :

Chloroforme.	1
Huile de paraffine.	3

Meurt le 17 juillet.

Examen histologique. — Nécrose cellulaire prédominant particulièrement au centre des lobules. Les cellules de cette région sont acidophiles, atrophiées, gonflées de vacuoles claires ou de vésicules graisseuses. Les noyaux sont volumineux et irréguliers ou en pycnose.

Les cellules qui entourent l'espace porte sont par contre, en dégénérescence granuleuse. Moins touchées que les cellules cen-

trales, elles présentent néanmoins des vacuoles graisseuses et quelques noyaux sont en caryolyse.

Congestion légère prédominant au centre du lobule.

VOIE INTRAPORTALE

Expér. 32. Cobaye femelle. Poids : 320 gr.

8 avril. — Injection intraportale de 1 centimètre cube de chloroforme anesthésique.

Tué une demi-heure après.

Examen histologique. — Dégénérescence granuleuse acidophile avec pycnose évidente autour des espaces portes. Intégrité du centre du lobule.

Expér. 5. Cobaye femelle. Poids : 400 gr.

23 janvier 1906. — Injection intraportale de 1 centimètre cube de chloroforme anesthésique.

Tué une heure après l'injection.

Examen histologique. — Dégénérescence granuleuse péri-portale. Quelques cellules isolées en dégénérescence atrophique dans la partie moyenne du lobule.

VOIE INTRAPÉRITONÉALE

Expér. 46. Cobaye mâle. Poids : 540 gr.

14 mai 1906. — Injection intrapéritonéale de 20 gouttes de chloroforme anesthésique.

Mort le 17 mai.

Examen histologique. — Dégénérescence considérable du centre du lobule; à ce niveau, les cellules sont remplacées par des amas cytoplasmiques granuleux et acidophiles ne portant plus trace de noyaux. En dehors de cette zone de nécrose, les cellules sont frappées de dégénérescence granuleuse un peu graisseuse avec noyaux en caryolyse ou en pycnose. Les zones

les plus épargnées sont les régions périportales où les cellules sont au début de leur dégénérescence. Congestion considérable centro-lobulaire.

Intoxications lentes.

VOIE SOUS-CUTANÉE

Expér. 45. Cobaye femelle. Poids : 450 gr.

Du 14 mai 1906 au 17 juin, 6 injections sous-cutanées de 2 centimètres cubes de la solution: chloroforme, huile de paraffine au 1/3.

Meurt dans la nuit du 17 au 18 juin.

Examen histologique. — Au centre du lobule, congestion marquée, les cellules hépatiques sont très atrophiées, granuleuses, les noyaux sont pycnotiques. Quelques cellules conjonctives se retrouvent entre les capillaires.

Autour de l'espace porte, les cellules hépatiques granuleuses paraissent augmentées de dimensions et leurs noyaux fortement chargés de caryosomes présentent les caractères du gigantisme. Certains de ceux-ci bilobés sont en voie de division.

La charpente conjonctive dans l'espace porte paraît plus évidente que normalement, les fibres conjonctives adultes quittent ces régions pour pénétrer entre les premières cellules hépatiques du lobule.

Expér. 55. Cobaye mâle. Poids : 440 gr.

Du 25 juin 1906 au 20 juillet, 5 injections de 1/2 centimètre cube de chloroforme, dans un 1/2 d'huile de paraffine.

Première prise de foie le 26 juillet. Laparotomie aseptique.

Tué le 1^{er} septembre après un mois sans inoculation.

Examen histologique. — Première prise de foie (26 juillet). — Lésions de dégénérescence granuleuse évidente avec quelques vacuoles graisseuse au niveau du centre du lobule. Congestion marquée de cette zone.

Deuxième prise de foie (1^{er} septembre). — Foie sans sclérose ni congestion.

Régénération complète. Pas trace de lésions dégénératives. Pas de karyokinèse; mais,abondance de noyaux géants d'aspect sain. D'autres cellules sont formées de grandes plages cytoplasmiques avec deux noyaux volumineux aux deux bouts. Certaines noyaux sont en voie de division par étranglement.

Expér. 64. Cobaye femelle. Poids : 680 gr.

Du 14 juillet 1906 au 16 décembre 1906 reçoit 29 injections sous-cutanées d'un 1/2 centimètre cube, puis de 1 centimètre cub de la solution : chloroforme, huile de paraffine au 1/3.

Première prise de foie le 10 décembre 1906.

Tué le 1^{er} janvier 1907.

Foie légèrement granuleux. Rate petite.

Examen histologique. — Première prise de foie (10 décembre). — Congestion du centre du lobule. Les cellules du centre du lobule sont en dégénérescence granuleuse et légèrement graisseuses. Les cellules péri-portales présentent des lésions analogues moins accusées. L'espace porte paraît plus fibreux que normalement.

Deuxième prise de foie (1^{er} janvier). — Pas d'altération cellulaire. Seulement, quelques cellules en dégénérescence granuleuse,

Surtout, lésions de cirrhose au début ; ces lésions prédominent autour de l'espace porte. Ce sont des fibrilles de collagène avec peu de cellules conjonctives entourant les éléments de l'espace porte et exagérant l'aspect étoilé de l'espace de Kiernan.

Ces fibres s'étendent en pointe vers l'espace voisin et quelquefois même vers la veine sus-hépatique, si bien que le lobule est segmenté par ces fines travées scléreuses qui entourent parfois des cellules particulièrement dégénérées. Dans ces ilots scléreux, se voient quelques cellules conjonctives jeunes.

L'examen histologique des reins a montré une légère dégéné-

rescence granuleuse du tube contourné avec chute de la bordure en brosse.

En somme : cirrhose légère en voie d'extension biveineuse, peu de lésions cellulaires.

Expér. 62. Cobaye femelle. Poids : 870 gr.

Du 14 juillet au 12 novembre 1906 reçoit 22 injections sous-cutanées d'un 1/2 centimètre cube de la solution : chloroforme, huile de paraffine au 1/3.

Mort le 12 novembre.

Examen histologique. — Dégénérescence granuleuse et vacuolaire du centre du lobule. Au même niveau, congestion intense. Dans l'étendue du lobule se voient de nombreuses cellules étoilées à petites vésicules claires et à noyau en caryolyse.

Autour des espaces portes, toutes les cellules sont en légère dégénérescence granuleuse sans altération du noyau.

La charpente fibreuse de l'espace porte est nettement augmentée et s'étend entre les cellules les plus voisines de l'espace. Quelques amas de cellules jeunes.

En somme : début de sclérose péri-portale, forte dégénérescence du centre du lobule.

Expér. 67. Cobaye mâle. Poids : 410 gr.

Du 18 juillet au 25 septembre 1906, dix injections sous-cutanées de 1/2 centimètre cube de la solution chloroforme, huile de paraffine au 1/3.

Tué le 23 septembre.

Examen histologique. — Dégénérescence graisseuse centrolobulaire assez considérable. Les cellules dégénérées sont toutes du type granuleux.

Autour de l'espace porte surtout et peu autour de l'espace sus-hépatique se remarque la présence de cellules embryonnaires assez nombreuses. Mais, pas trace de fibres de collagènes.

Légère prolifération embryonnaire péri-portale. Dégénérescence graisseuse centrolobulaire.

Reins. — Légère néphrite avec cytolysé du deuxième degré du tube contourné (tuméfaction des épithéliums, chute de la bordure en brosse).

Rate. — Montre à l'examen un peu de splénite fibreuse avec multiplication des macrophages (réaction macrophagique).

Expér. 86. Lapin gris. Poids : 1.400 gr.

Du 9 octobre 1906 au 19 novembre 1906, huit injections sous-cutanées de 1 centimètre cube de la solution chloroforme, huile de paraffine au 1/10.

Du 19 novembre au 14 décembre, six injections de 2 centimètres cubes.

Première prise de foie le 10 décembre.

Meurt le 16 décembre 1906 avec des lésions de péritonite légère.

Examen histologique. — Le plus important est le premier, nous verrons qu'au second il y a simplement adjonction de lésions péritonitiques.

Première prise (10 décembre). — Légère congestion du centre du lobule et de la veine sus-hépatique.

Les cellules hépatiques ne paraissent altérées qu'autour de l'espace porte où elles sont en dégénérescence granuleuse.

A ce niveau d'ailleurs prédominent les lésions de la charpente. Ce n'est pas une altération des canaux biliaires, ni des vaisseaux portes qui paraissent normaux, mais une infiltration de tissu fibreux entre ces éléments, le tissu conjonctif formé moins par des fibres de collagène que par des cellules conjonctives englobe un certain nombre d'éléments cellulaires : des cellules embryonnaires, des macrophages évidents, des cellules conjonctives jeunes, des karyokinèses en plaque équatoriale (preuve de la réaction en évolution), enfin des cellules hépatiques dégénérées granuleuses à noyau bosselé peu chromophile. Ce tissu fibreux s'infiltré d'ailleurs entre les cellules dégénérées de la zone périportale.

Deuxième prise 16 décembre. — En plus lésions cellulaires

fréquentes dans les péritonites, dégénérescence granulo-graisseuse du centre du lobule avec congestion et dégénérescence granuleuse de la généralité des cellules.

Expér. 88, Lapine grise. Poids : 1.055 gr.

Du 9 octobre 1906 au 14 novembre, huit injections sous-cutanées de 2 centimètres cubes de la solution : chloroforme, huile de paraffine au 1/10.

Mort de péritonite.

Examen histologique. — Congestion intense du centre du lobule. Dissociation trabéculaire, cellules isolées en dégénérescence granuleuse avec pycnose ou caryorrexie marginale. Beaucoup de noyaux ont éclaté, corps basophiles répandus dans le cytoplasma.

Autour de l'espace porte, cellules presque normales sans condensation granuleuse, noyaux normaux avec caryosomes évidents et réseaux fins de linine. Dilatation avec congestion des veines portes.

Expér. 87. Lapin gris. Poids : 1.305 gr.

Du 19 octobre 1906 au 14 novembre, huit injections sous-cutanées de 1 centimètre cube de la solution : chloroforme, huile de paraffine au 1/10.

Du 19 novembre 1906 au 28 mars 1907, trente-huit injections sous-cutanées de 2 centimètres cubes de la même solution.

Du 28 mars 1907 au 18 avril 1907, six injections de 2 centimètres cubes 1/2.

Du 18 avril au 17 mai 1907, onze injections de 3 centimètres cubes.

Première prise aseptique de foie en octobre 1906, constatant l'intégrité du parenchyme et de la charpente connective.

Deuxième prise aseptique le 28 février 1907.

Troisième prise aseptique le 18 mai 1907.

Meurt de cachexie progressive attribuable à la dernière laparotomie (péritonite subaiguë et suppurée) le 10 juin 1907.

Examens histologiques. — Deuxième prise. — Dégénérescence considérable diffuse du parenchyme, qui prend sur les coupes un aspect dichroïque attribuable à la présence de cellules claires et cellules foncées. Le contour de ces cellules est irrégulier. Le cytoplasma granuleux et acidophile sur les cellules foncées, au contraire vacuolaire sur les cellules claires ; ces vacuoles claires peuvent être volumineuses et excaver le noyau (dégénérescence vacuolaire avec tuméfaction claire). Par endroits, ces vacuoles ont fixé l'osmium.

Les noyaux d'aspect contourné présentent une diffusion des caryosomes, et possèdent un gros nucléole, quelques noyaux sont pycnotiques. Dans certaines cellules claires, le noyau est réduit à un simple trait.

Le tissu interstitiel est peu touché : légère sclérose périportale en extension péri-cellulaire.

Troisième prise. — Sur les préparations, l'espace porte apparaît fortement fibreux. Le tissu fibreux est formé de fibres collagènes et de cellules à noyaux allongés, du type conjonctif. Les vaisseaux sanguins et les canaux biliaires de l'espace ne présentent aucune altération spéciale. Parmi les fibres conjonctives, on retrouve des cellules dégénérées ressemblant à des cellules hépatiques nécrosées.

Cette cirrhose se prolonge entre les cellules les plus périphériques du lobule, qui apparaissent en dégénérescence granuleuse. Cette cirrhose est formée d'étoiles portales qui, en certains points, s'unissent à la veine sus-hépatique.

Les veines sus-hépatiques sont scléreuses, et le tissu cirrhotique pour les atteindre pénètre entre les cellules hépatiques.

Les cellules hépatiques présentent d'une façon irrégulière des lésions de dégénérescence granuleuse et de la tuméfaction claire qui donnent aux coupes un aspect dichroïque.

En somme, il s'agit d'une cirrhose biveineuse et péri-cellulaire.

Quatrième prise (4 heures après la mort). — La sclérose périportale s'est accusée, et sur les cellules englobées dans la cir-

rhose, se voit une lésion importante : le nucléole est plus volumineux et plus acidophile.

Les cellules hépatiques sont fortement dégénérées, et la dégénérescence graisseuse prédominante au niveau du centre du lobule. A ce niveau les noyaux sont caryolysés ou pycnotiques (péritonite aiguë).

Cette pièce histologique ne venait en somme, que contrôler la précédente, les dégénérescences cellulaires considérables de la période terminale devaient être mises sur le compte de la péritonite aiguë surajoutée.

Expér. 85. Lapin. Poids : 1.450 gr.

Du 9 octobre au 9 novembre 1906, sept injections sous-cutanées de 1 centimètre cube de chloroforme dans l'huile de paraffine au 1/10.

Première prise de foie le 9 novembre 1906.

Du 14 novembre 1906 au 3 juin 1907, cinquante-huit injections sous-cutanées de 2 à 4 centimètres cubes de solution de chloroforme au 1/10, en tout 163 centimètres cubes.

Deuxième prise de foie le 5 juin 1907.

Du 18 juin au 29 novembre 1907, cinquante-six injections sous-cutanées de la solution au 1/10 de 2 à 6 centimètres cubes, en tout 179 centimètres cubes.

Troisième prise de foie le 3 décembre 1907 après saignée à la carotide.

L'expérience avait duré environ quatorze mois, et l'animal avait reçu par la voie sous-cutanée 349 centimètres cubes d'une solution au 1/10 de chloroforme dans l'huile de paraffine.

Autopsie faite à la mort (2 décembre 1907).

A l'incision de la peau, on remarque un épaissement scléreux du tissu cellulaire sous-cutané, qui gêne la dissection.

L'ouverture de l'abdomen fait écouler une légère ascite.

On est frappé de l'aspect du foie, sa face externe présente l'aspect classique de la cirrhose biveineuse. Le foie est roux, et montre un aspect clouté tout à fait caractéristique. Les bords

sont arrondis, et la consistance générale de l'organe est dure. A la section, le foie crie sous le rasoir et on aperçoit les anneaux fibreux de la sclérose.

Légère péri-hépatique fibreuse. Le foie pèse 85 grammes.

La vésicule biliaire contient une bile très claire et fluide.

La rate (poids : 15 gr.) excessivement volumineuse est d'une couleur grenat. Elle offre comme dimension : 14 centimètres de long et 3 à 4 de large, dans sa plus grande largeur. Cette rate fortement congestionnée paraît en même temps scléreuse.

Les reins sont pâles et montrent un aspect normal (10 et 8 gr.)

Le cœur est mou, aucune altération morphologique. Pas d'athérome aortique.

Moelle osseuse. Sur les frottis, présence de nombreux myélocytes, quelques normoblastes.

Première prise de foie. — 9 novembre 1906.

Aucune trace de sclérose portale, les cellules hépatiques ont toutes un aspect clair. Seulement au voisinage de l'espace porte, quelques dégénérescences granuleuses.

Deuxième prise de foie. — 5 juin 1906.

Lésions cellulaires. — Les cellules de tout le lobule, mais particulièrement au voisinage de l'espace porte présentent des altérations intéressantes. Des cellules en voie d'atrophie légère avec transformation granuleuse, et sans altération du noyau.

D'autres cellules gigantesques avec un noyau intact. Ce sont des cellules en hypertrophie compensatrice. Quelquefois, dans ces cellules se voient quelques vacuoles claires.

Au voisinage de l'espace porte certaines cellules sont fortement granuleuses, leur noyau devient irrégulier et le protoplasma se charge de vacuoles graisseuses. La surcharge graisseuse s'accroît encore plus dans les îlots conjonctifs.

Réaction interstitielle. — L'espace porte, de même que le centre du lobule, est le siège d'une prolifération considérable du tissu conjonctif. Les îlots ont un aspect étoilé, et leurs pointes, pénétrant entre des cellules altérées, tendent à se rejoin-

dre. Cette sclérose, qui, parfois, dissocie le lobule, est parfois péricellulaire, isolant ainsi des groupes de cellules hépatiques. Dans ces foyers scléreux se voient des amas de cellules conjonctives disposées dans un *reticulum* de collagène.

Troisième prise de foie. — 2 décembre 1907.

Foie. — Cirrhose très nette des espaces portes et des veines centro-lobulaires. Cette cirrhose envoie des pointes fines qui dissocient le lobule, ces pointes forment un fin tracé péri-lobulaire et intra-lobulaire, et s'étalent en éventail entre les cellules altérées. Chaque îlot conjonctif a un aspect étoilé, le tissu conjonctif y est adulte, et seulement, en de rares points, on trouve des amas de cellules conjonctives jeunes.

A l'intérieur du lobule, les éléments nobles sont en dégénérescence granuleuse acidophile et en dégénérescence grasseuse. De nombreuses cellules présentent une vacuolisation grasseuse du noyau. A côté de cellules foncées, on voit d'autres cellules claires à noyau hyperplasié et augmenté de dimension (hyperrophie compensatrice).

Dans les espaces portes, la cirrhose entoure nettement certaines cellules dont le cytoplasma est fortement dégénéré ou réduit à des particules grasses. L'espace porte contient souvent quelques néocanalicules biliaires ; pas de periangiocholite.

En somme : cirrhose biveineuse à extension pericellulaire partielle avec dégénérescences cellulaires et figures d'hyperplasie compensatrice.

Reins. — Aucune altération des glomérules. Les cellules des tubes contournés présentent parfois des altérations de cytolyses d'intensité variable.

Rate. — Sclérose pulpaire. Congestion de toute la pulpe avec forte réaction macrophagique. Figures de cytolysse. Par endroits, transformation myéloïde.

Cœur. — Pas de sclérose myocardique.

Intoxication par l'éther sulfurique.

Expér. 47. Cobaye mâle. Poids : 400 gr.

Le 24 mai 1906. — Injection sous-cutanée d'un centimètre cube et demi avec une solution d'éther sulfurique au 1/3 dans l'huile de paraffine.

Même injection le 29 mai.

Tué le 4 juin 1906.

Examen histologique. — Pas de congestion. Intégrité parfaite du lobule hépatique sauf au niveau de l'espace porte où se voient seulement quelques cellules en dégénérescence granuleuse avec quelques rares pycnoses.

Expér. 53. Cobaye femelle. Poids : 420 gr.

Les 13 et 16 juin 1906. — Injection sous-cutanée de 2 centimètres cubes chaque fois d'une solution à parties égales d'éther et d'huile.

Tué le 19 juin 1906.

Examen histologique. — Intégrité parfaite du parenchyme hépatique. Aucune lésion n'est visible.

Expér. 184. Cobaye mâle. Poids : 625 gr.

Du 31 août au 23 septembre 1907 reçoit en 11 injections sous-cutanées 6 centimètres cubes d'éther sulfurique en dilution dans un égal volume d'huile de paraffine.

Il est tué par section du cou le 24 septembre 1907.

Examen histologique. — Aucune altération notable n'est visible. Toutes les cellules ont un aspect clair et le noyau possède des caryosomes nettement visibles avec leur réseau de linine.

Expér. 185. Cobaye mâle. Poids : 405 gr.

Du 20 août au 3 octobre reçoit 7 centimètres cubes d'éther sulfurique dilué dans l'huile de paraffine par la voie sous-cutanée,

Première prise aseptique du foie le 16 septembre 1907.

Il est tué le 3 octobre par saignée aux carotides.

La dernière injection est pratiquée dans le péritoine, on retrouve un léger épanchement avec quelques gouttelettes graisseuses.

Examen histologique. — Premier examen (16 septembre 1907). — Lobule hépatique indemne. Aucune altération cellulaire ni interstitielle. Légère congestion périportale.

Deuxième examen (3 octobre 1907). — Toutes les cellules du lobule ont un aspect clair. Seulement les plus périphériques présentent une légère condensation granuleuse sans altération du noyau avec infiltration de quelques gouttelettes graisseuses. Ces gouttelettes sont périphériques dans la cellule, véritable surcharge graisseuse en rapport probablement avec la dernière injection d'huile éthérée qui fut faite par mégarde intrapéritonéale.

ACTION SUR LE FOIE DE CERTAINES INFECTIONS OU INTOXICATIONS MICROBIENNES

Bacilles typhiques et Gaertner.

VOIE INTRA-PORTALE

Expér. 57. Cobaye mâle. Poids : 648 gr.

5 juillet 1906. — Injection intraportale de 1/2 centimètre cube de culture d'Eberth de 20 heures sur gelose diluée dans du sérum à 7 0/00.

Tué deux heures et demie après l'injection.

Examen histologique. — Dégénérescence granuleuse des cellules hépatiques autour de l'espace porte. A ce niveau se voient de nombreux polynucléaires en petits amas dans la veine porte ou entre les cellules les plus périphériques du lobule.

Expér. 58. Cobaye. Poids : 485 gr.

Même injection mais avec du Gaertner.

Mêmes lésions que sur les coupes de 57.

VOIE INTRAPÉRITONÉALE

Expér. 72. Cobaye noir. Poids : 425 gr.

3 septembre 1906. — Injection intrapéritonéale de 1 centimètre cube d'une culture d'Eberth de 24 heures.

Tué le 5 septembre. Péritonite exsudative en évolution.

Examen microscopique. — Autour de l'espace porte infiltré de polynucléaires sains ou pycnotiques ou graisseux, les cellules hépatiques sont toutes en dégénérescence granuleuse à des degrés aussi avancés. Beaucoup sont vacuolaires avec des noyaux en pycnose. Entre ces cellules s'infiltrent quelques polynucléaires.

La région moyenne du lobule est marquée par de la dégénérescence graisseuse. Le centre est formé de cellules légèrement granuleuses rarement graisseuses.

Expér. 71. Cobaye mâle. Poids : 475 gr.

3 septembre 1906. — Injection intrapéritonéale de 1 centimètre cube d'Eberth.

Tué le 11 septembre 1906.

Examen microscopique. — Aucune trace de lésions cytoplasmiques, à peine quelques cellules en dégénérescence granuleuse autour de l'espace porte. A ce niveau se voient quelques polynucléaires et des figures de macrophagie.

Bactéridie charbonneuse.

Expér. 193. Lapin. Poids : 1.750 gr.

— 194. Lapine. — 2.200 gr.

Ces deux animaux reçoivent le 27 septembre 1907 1/4 de centimètre cube de culture récente de bactéridie sur bouillon par la voie sous-cutanée.

Ils meurent, le 193 en 106 heures, le 194 et 118 heures.

Examens histologiques. — Les deux sont analogues.

Ils montrent une congestion considérable de tout le lobule avec bactéridies dans les capillaires. Beaucoup de globules blancs dans les vaisseaux sont en dégénérescence grasseuse.

Toutes les cellules hépatiques apparaissent fortement granuleuses, les noyaux sont souvent pycnotiques. Dégénérescence grasseuse au centre du lobule. Autour de l'espace porte, infiltration de polynucléaires. La muqueuse biliaire est desquamée, et des globules blancs ont pénétré dans les canaux biliaires.

Expér. 192. Lapin. Poids : 1.700. gr.

Cet animal meurt le 18 septembre 1907, 96 heures après une inoculation de bactéridie.

Examen histologique. — Congestion généralisée avec bactéridies dans le sang. Dégénérescence granuleuse et atrophique de toutes les cellules, avec dégénérescence grasseuse au centre du lobule.

Expér. 195. Lapin. Poids : 1.700 gr.

Le 3 octobre, meurt 14 jours après une inoculation de bactéridie. Il avait reçu antérieurement du sérum de lapin immunisé.

Examen histologique. — Congestion diffuse du centre du lobule sans bactéridie. Les cellules du lobule sont en dégénérescence granuleuse avec vacuoles grasses au centre lobulaire.

Expér. 200. Lapin. Poids : 1.620 gr.

Immunisé le 18 septembre par une injection de 10 centimètres cubes de sérum anticharbonneux, on lui injecte des bactéridies 2 heures plus tard.

L'injection est répétée le 23 septembre et le 13 octobre 1907.

Il est tué par saignée à la carotide le 15 octobre. Cultures du sang et de la bile négatives.

Examen histologique. — Peu d'altération cellulaire, légère dégénérescence granulo-graisseuse au voisinage de l'espace porte avec agglomération de cellules conjonctives à ce niveau. Pas de congestion ni d'angiocholite.

Pasteurelloses.

Expér. 95. Cobaye mâle. Poids : 415 gr.

15 novembre. — Injection péritonéale d'une culture de Pasteurellose.

Meurt le 18 au matin.

Examen microscopique. — Congestion du centre du lobule avec dégénérescence granuleuse acidophile prédominant sur certaines cellules. Nombreux polynucléaires entre les cellules.

Autour de l'espace porte, les lésions sont moins avancées.

Expér. 96. Cobaye femelle. Poids : 434 gr.

15 novembre 1906. — Injection péritonéale d'une culture de Pasteurellose. Tué le 19.

Examen microscopique. — Congestion et polynucléose du centre du lobule. Dégénérescence granuleuse vacuolaire avec lésions du noyau à ce niveau.

La périphérie du lobule est légèrement granuleuse avec quelques figures étoilées.

Expér. 97. Albinos. Poids : 480 gr.

28 novembre 1906. — Injection intrapéritonéale de culture de Pasteurellose.

Tué le 2 décembre 1906.

Examen microscopique. — Dégénérescence grasseuse du centre du lobule avec noyaux pycnotiques et cytoplasma amorphe.

Dans la partie moyenne : polynucléose intertrabéculaire. Les

cellules présentent souvent des figures étoilées avec différents stades de la dégénérescence granuleuse.

Autour de l'espace porte un certain nombre de cellules sont frappées de dégénérescence granuleuse vacuolaire.

Expér. 98. Cobaye femelle. Poids : 470 gr.

28 novembre 1906. — Injection intrapéritonéale de culture de pasteurellose.

Tué le 12 décembre.

Examen microscopique. — Le foie au niveau du centre du lobule présente de nombreuses cellules hépatiques jeunes. Les noyaux affectent de grandes dimensions. Dans ces îlots de rénovation centro-lobulaire se voient quelques cellules en dégénérescence amorphe avec vacuoles et pycnose du noyau ou diffusion du noyau dans le cytoplasma.

Pas trace de cirrhose.

Staphylocoque atténué.

Expér. 103 bis. Lapin. Poids : 1.100 gr.

27 octobre 1906. — Injection intrapéritonéale de 2 centimètres cubes de culture de staphylocoque.

Meurt le 29 octobre.

Examen microscopique. — Congestion du centre du lobule avec forte dégénérescence granulo-graisseuse des cellules de cette région. Les cellules entourant l'espace porte semblent plus épargnées par la dégénérescence granuleuse. Beaucoup de noyaux du centre du lobule sont en voie de caryolyse. L'espace porte est occupé en certains points par des îlots de cellules embryonnaires.

Expér. 96. Lapin jeune. Poids : 950 gr.

25 novembre 1906. — Injection intraveineuse de 1 centimètre cube de culture de staphylocoque de vingt-quatre heures.

Meurt cinq jours après.

Examen microscopique du foie. — La dégénérescence granuleuse est particulièrement répartie autour des espaces portes et autour des veines centrales ; au centre du lobule, se voient de nombreuses cellules en dégénérescence vacuolaire. Dans la partie moyenne du lobule, quelques figures étoilées. Congestion marquée du centre du lobule.

Expér. 94. Cobaye femelle. Poids : 775 gr.

Du 24 octobre 1906 au 24 juillet 1907, 103 centimètres cubes d'une culture de staphylocoque atténué. Par la voie intrapéritonéale, chaque injection était de 2 à 3 centimètres cubes et était pratiquée avec une culture de vingt-quatre heures.

Le 10 mai 1907. — Première prise de foie.

Le 15 août 1907. — L'animal est tué par section du cou. Il présente une forte péritonite ancienne avec adhérences multiples des anses intestinales entre elles et du parenchyme hépatique et splénique avec le péritoine pariétal.

L'examen histologique a donc porté sur deux pièces anatomiques.

Premier examen (10 mai 1907).

Le centro-lobule semble le plus fortement intéressé. Il est congestionné, les capillaires intra-cellulaires sont légèrement dilatés et contiennent quelques polynucléaires.

Les cellules de cette région montrent des dégénérescences évidentes : condensation granuleuse, dégénérescence acidophile avec vacuoles, parfois dégénérescence graisseuse.

Dans la partie moyenne du lobule, les cellules sont normales, d'aspect légèrement granuleux. A la périphérie, les éléments cellulaires sont en dégénérescence amorphe avec vacuolisation.

L'espace porte apparaît légèrement sclérosé. Dans les fibres conjonctives, se voit une accumulation de cellules conjonctives jeunes du type embryonnaire. Quelques polynucléaires.

Deuxième examen (15 août 1907) :

Le parenchyme est normal, le cytoplasma montre à peine une légère condensation granuleuse. Exceptionnellement parmi les cellules saines on aperçoit quelques cellules en dégénérescence acidophile, atrophile, accusée avec un noyau caryolysé.

Au voisinage de l'espace porte, les cellules dégénérées se rapprochent, deviennent plus nombreuses et bientôt forment une couche continue.

La réaction interstitielle se montre au voisinage de l'espace porte. En îlots arrondis ou ovales de dimensions variables des éléments cellulaires s'amassent dans la charpente fibreuse de l'espace ou dans une pointe de l'espace de Kiernan, plus rarement à quelque distance de l'espace séparé de lui par plusieurs couches de cellules parenchymateuses. Ces amas contiennent de nombreuses cellules embryonnaires, quelques rares polynucléaires et quelques fibroplastes. Des fibrilles collagènes s'entrecroisent entre ces éléments

A l'intérieur de ces groupements cellulaires, se voient quelques cellules hépatiques en dégénérescence granulo-graisseuse ou quelques capillicules biliaires en voie de transformation dégénérative. Ces îlots représentent des îlots de formation cirrhotique. L'augmentation du tissu fibreux périportal, la prolongation des pointes des espaces de Kiernan qui se rejoignent, l'existence d'une néoformation conjonctive traduisent en ces régions un degré de cirrhose déjà avancée.

Intoxication staphylococcique.

La toxine employée fut extraite par filtration sur bougie Berkefeld d'une culture de staphylocoque doré. Cette culture sur bouillon avait séjourné un mois à l'étuve.

Expér. 147. Cobaye mâle. Poids : 345 gr.

Reçoit 10 centimètres cubes de cette solution en injection intrapéritonéale les 29 et 31 mai 1907.

Tué le 6 juin.

Examen microscopique. — Congestion légère du centre du lobule. Quelques cellules en dégénérescence granuleuse avec pycnose ou caryolyse du noyau se voient autour de l'espace porte.

Autour de la veine centrale quelques cellules sont granuleuses et vacuolaires.

Expér. 149. Cobaye femelle. Poids : 400 gr.

Même dose de toxine aux mêmes jours.

Tué le 14 juin 1907.

Examen microscopique. — Intégrité parfaite du parenchyme hépatique.

Expér. 14. Cobaye mâle. Poids : 315 gr.

Du 29 mai au 28 juin, reçoit en cinq injections intrapéritonéales 50 centimètres cubes de toxine staphylococcique.

Meurt le 2 juillet 1907.

Examen histologique. — Congestion du centre du lobule. Dans cette région toutes les cellules sont en dégénérescence granuleuse et vacuaire. Les pycnoses sont fréquentes.

Dans la partie moyenne du lobule, les figures étoilées se retrouvent souvent avec pycnose du noyau.

Toutes les cellules entourant l'espace porte sont fortement acidophiles. L'espace porte montre une légère cirrhose dont les prolongements viennent entourer les cellules les plus périphériques du lobule.

Expér. 186. Lapine beige. Poids : 3.000 gr.

Du 2 septembre au 2 octobre 1907, en six injections sous-cutanées reçoit 12 centimètres cubes de culture de staphylocoque doré sur bouillon pendant vingt-quatre heures.

L'animal maigrit beaucoup dans les derniers jours et meurt dans une véritable cachexie rapide. A l'autopsie, le foie est jaune, les reins grisâtres, pas d'abcès miliaire. Le sang cultive du staphylocoque doré.

Examen histologique. — Aucune altération de cirrhose. L'espace porte est infiltré seulement de cellules inflammatoires sans interposition de collagène. Dans les groupements cellulaires périportaux, se voient spécialement des karyokinèses et des figures de macrophagie.

Le centre du lobule est congestionné. De plus entre les travées hépatiques, on découvre de nombreux globules blancs, des polynucléaires, des lymphocytes plus ou moins pycnotiques, et aussi des figures de macrophagie. Certaines cellules de Kupffer sont en karyokinèses.

La partie périphérique du lobule est formée de cellules fortement granuleuses. Le cytoplasma de ces éléments est plus ou moins acidophile, d'où un aspect dichroïque de cette zone cellulaire. Les noyaux sont peu altérés.

Les altérations sont plus prononcées au centre du lobule : à ce niveau, la dégénérescence graisseuse est particulièrement avancée. Les noyaux apparaissent normaux, seulement certains d'entre eux présentent des lésions de caryolyse après expulsion dans le cytoplasma de leur nucléole fortement basophile. Certains nucléoles contiennent un corpuscule réfringent.

En somme, congestion et dégénérescence graisseuse avec réaction interstitielle d'inflammation aiguë.

Expér. 183. Lapin. Poids : 2.750 gr.

On lui fait le 29 et 31 août 1907, une injection de 2 centimètres cubes chaque fois d'une culture de staphylocoque blanc âgée de 24 heures.

Avant la mise en expérience, on avait examiné histologiquement son foie pour être sûr de l'intégrité histologique.

Une deuxième prise de foie est pratiquée le 8 septembre 1907.

Les 4, 6 et 8 septembre, l'animal reçoit en trois fois 6 centimètres cubes de la culture de staphylocoque blanc de 24 heures.

Il a maigri rapidement et meurt le 21 septembre.

Deuxième examen histologique (8 septembre 1907).

Le lobule semble en général indemne de toute altération pro-

fonde des cellules hépatiques. Seulement autour de l'espace porte se voient quelques cellules en dégénérescence granuleuse, quelquefois vacuolaires faiblement chargées de pigment.

Autour de ces cellules pénètrent en plusieurs endroits les prolongements conjonctifs de l'espace porte. Ces prolongements sont formés de fibrilles collagènes et se continuent avec le tissu fibreux de l'espace porte. Les veinules portes ne présentent aucune altération. Par contre, les vaisseaux biliaires montrent dans leur paroi quelques globules blancs surtout des polynucléaires.

Dans le reste de l'espace porte réparti dans le tissu fibreux, on remarque la présence de figures de macrophagie et de karyokinèse. Les polynucléaires y sont nombreux et par endroits se voient quelques cellules hépatiques granuleuses et vacuolaires surchargées de pigments.

C'est en somme l'évolution d'une poussée aiguë dans l'espace porte au voisinage de l'arbre biliaire avec déjà néoformations conjonctives au début.

Troisième examen histologique (21 septembre 1907). Foie recueilli quatre heures après la mort. Dégénérescence granuleuse de toutes les cellules du lobule. Les noyaux sont caryolysés, pycnotiques ou vacuolaires. La sclérose portale s'est prononcée, elle s'avance en pointes vers les espaces voisins et ébauche une cirrhose biliaire.

L'examen histologique en général est analogue au précédent avec cette variante que les lésions dégénératives des cellules hépatiques sont plus accusées.

Expérience portant sur le hile ou les voies biliaires.*Ligature de l'artère hépatique.**Expér 7. Lapin jeune. Poids : 3 kgr.*

Ligature de l'artère hépatique le 27 janvier 1906 à 4 heures du soir.

Mort le 29 janvier à 7 heures du matin.

Autopsie. — Le foie est jaune paille dans sa partie droite, diffusant à la coupe, plus compact à gauche où il est formé de petits ilots grisâtres.

Examen microscopique. — Très grosses dégénérescences cellulaires.

En général dégénérescence granuleuse acidophile avec vacuoles graisseuses. Le noyau de ces cellules est devenu bosselé, irrégulier et ne contient plus de trace de chromatine (caryolyse).

Dans des cellules voisines, dégénérescence amorphe plus fortement acidophile avec pycnose du noyau, ou bien le noyau éclaté en fragments que l'on voit encore fortement basophiles dans le cytoplasma acidophile, c'est le dernier stade de la caryorexie. Les pyncoses nucléaires sont aussi fréquentes dans ces cellules dégénérées.

En somme, très grosse dégénérescence nécrotique des cellules où il est possible de voir évoluer la lésion en comparant les différents stades cellulaires.

*Ligature des voies biliaires.**Expér. 77. Lapin jeune. Poids : 3.200 gr.*

18 septembre 1906. — Ligature du cholédoque.

Meurt le 19, douze heures après la ligature.

Examen microscopique. — Dilatation marquée des voies

biliaires. Congestion de tous les capillaires du lobule exagérant la disposition trabéculaire des cellules. Peu de dégénérescences cellulaires, celles ci sont le plus souvent monocellulaires et se retrouvent dans tout le lobule et particulièrement autour de l'espace porte. Ces dégénérescences sont presque toujours au stade granuleux, fortement acidophile sans altération du noyau sauf quelques pycnoses.

Expér. 79. Lapin gris. Poids : 3.200 gr.

25 septembre 1906. — Ligature du cholédoque.

Meurt le 28 septembre, quarante-huit heures après la ligature.

Examen microscopique. — Au niveau de l'espace porte, les canaux biliaires sont dilatés avec chute de l'épithélium par endroits. Aucune altération des vaisseaux de l'espace porte. Seulement, le tissu de charpente est nettement modifié, formé de fibres collagènes nombreuses autour des vaisseaux biliaires, et surtout, de nombreux globules blancs polynucléaires et lymphocytes; beaucoup de ces éléments possèdent des noyaux pycnotiques. On voit même certaines cellules hépatiques former des figures de macrophagie non douteuse.

La légère sclérose se prolonge entre les cellules hépatiques voisines. Le lobule lui-même présente une congestion assez intense occupant les espaces intercellulaires. Les éléments cellulaires y sont partout altérés, en dégénérescence granuleuse avec vacuoles et pycnose. Ces dégénérescences sont moins avancées au centre du lobule, tandis qu'autour de l'espace porte, elles atteignent le type de dégénérescence graisseuse.

Expér. 82. Lapin. Poids : 3.200 gr.

4 octobre 1906. — Ligature du cholédoque.

Meurt le 6 octobre.

Examen microscopique. — L'espace porte est infiltré par fois de cellules embryonnaires dont beaucoup en pycnose.

Tout le lobule est en dégénérescence granuleuse avancée et

nettement vacuolaire au voisinage de l'espace porte. Ailleurs se voient des îlots de nécrose claire particulièrement localisés au voisinage de l'espace porte. On y suit l'évolution progressive de la lésion.

1° Dégénérescence amorphe du cytoplasma.

2° Apparition de grandes vacuoles claires en même temps que le noyau se caryolyse.

3° Fusionnement des vacuoles.

4° Dernier stade, il ne présente de la cellule que la paroi fortement acidophile contournée en jeu de patience, de cette paroi partent des petits filaments vestiges du cytoplasma aboutissant à un noyau en caryolyse complète.

Expér. 89. Lapin. Poids : 4 kgr.

9 octobre. — Ligature élastique du cholédoque.

14 octobre. — Prise de foie.

Meurt le 28 octobre 1906.

Examen histologique. — Première parcelle (14 octobre). — Congestion du centre du lobule. Dégénérescence granuleuse acidophile généralisée très souvent vacuolaire. Les espaces portes montrent une forte prolifération embryonnaire avec déjà apparition du collagène pénétrant entre les cellules hépatiques les plus périphériques du lobule. Ce tissu prédomine nettement autour des cellules les plus altérées.

Deuxième parcelle (28 octobre). — La dégénérescence granuleuse persiste sur tout le lobule. La lésion importante consiste dans une cirrhose évidente du type biliaire. Chaque travée scléreuse contient, outre des îlots de cellules conjonctives jeunes, des néocanalicules biliaires. Les vaisseaux biliaires sont dilatés, entourés d'un anneau de sclérose de réaction.

La sclérose pénètre fréquemment entre les cellules les plus périphériques du lobule et envoie une pointe jusque vers une veine centro-lobulaire.

Lésions hépatiques des animaux préparés avec le sang d'autres espèces, les nucléoprotéides d'autres espèces ou de la même espèce.

INJECTIONS DE SANG D'UNE AUTRE ESPÈCE ANIMALE

Expér. 22. Cobaye mâle. Poids : 250 gr.

Du 15 mars au 29 mars 1906 reçoit 4 centimètres cubes de globules rouges de lapin en cinq injections intrapéritonéales.

Tué le 31 mars.

Examen histologique. — La structure du parenchyme est normale. Sauf en quelques points des figures d'ailleurs rares de dégénérescence granuleuse légère.

Expér. 44. Cobaye femelle. Poids : 580 gr.

Du 9 mai au 22 mai 1906 reçoit 15 centimètres cubes 1/2 de globules rouges de lapin en dix injections intrapéritonéales.

Tué et saigné le 24 mai.

Examen histologique. — Aucune altération n'est visible, le parenchyme est normal.

Expér. 54. Lapin gris. Poids : 2 kg.

Du 14 juin au 9 juillet 1906, quatre injections intrapéritonéales de 36 centimètres cubes de sang défibriné de chien.

Tué le 16 juillet.

Examen histologique. — Aucune altération ni parenchymateuse ni interstitielle.

Expér. 70. Lapin blanc. Poids : 2 kg.

Du 1^{er} septembre au 22 septembre 1906 en quatre injections intrapéritonéales reçoit 42 centimètres cubes de sang défibriné de chien.

Examen histologique. — Parenchyme et tissu interstitiel normal.

Expér. 84. Lapin gris. Poids : 1.085 gr.

Du 6 au 17 octobre 1904 en quatre injections intrapéritonéales, reçoit 41 centimètres cubes de sang défibriné de chien.

Tué le 7 novembre.

Examen histologique. — La foie est indemne et les cellules très fines comme structure cytoplasmique.

Expér. 158. Lapin. Poids : 3.150 gr.

Du 19 juin au 18 octobre 1907 reçoit en onze injections intrapéritonéales 110 centimètres cubes de globules rouges d'homme lavés.

Il meurt d'intoxication suraiguë après une injection plus forte que d'ordinaire (20 c.c.)

Examen histologique. — Reins. — Intégrité du glomérule. Tuméfaction des cellules des tubes contournés avec chute de la bordure en brosse. Quelques cellules sont tombées dans la lumière du tube et montrent des lésions de dégénérescence acidophile. La zone basale de ces cellules est surchargée de pigments.

Foie. — Dégénérescence granulo-graisseuse de la partie moyenne du lobule. Autour de l'espace porte des cellules claires alternent avec des cellules foncées en dégénérescence granuleuse. Les figures de pycnose sont fréquentes. Sclérose portale en évolution péri-biliaire englobant les cellules altérées et les plus périphériques du lobule.

INJECTIONS DE NUCLÉOPROTÉIDES HÉPATIQUES D'UNE AUTRE
ESPÈCE ANIMALE

Expér. 90. Lapin gris. Poids : 3.035 gr.

Du 16 octobre 1906 au 11 décembre a reçu en sept injections intrapéritonéales 4 gr. 20 de nucléoprotéide sèche de foie de chien.

Il est saigné à blanc le 21 décembre.

Examen histologique. — Cellules hépatiques normales claires, sans aucune lésion de dégénérescence ni de réaction interstitielle.

Expér. 145. Lapin blanc. Poids 2.650 gr.

Du 4 mai au 21 mai 1907, en trois injections 60 centimètres cubes de solution alcaline de nucléoprotéide de foie de cobaye.

Meurt cachectique le 24 mai.

Examen histologique. — Montre un parenchyme hépatique en voie de sclérose. Cette cirrhose paraît déjà ancienne et remonte avant la mise en expérience. Elle frappe l'espace porte d'où partent des fibrilles de collagènes venant entourer les cellules les plus périphériques du lobule et plus particulièrement certaines cellules en dégénérescence granuleuse parfois vacuolaire avec des noyaux en voie de caryolyse.

En plus de ces anciennes lésions de cirrhose en évolution se voit une congestion centro-lobulaire avec] dégénérescence granuleuse des cellules hépatiques de cette région.

Expér. 150. Lapin beige. Poids : 3.500 gr.

Du 2 juin 1907 au 10 juillet reçoit en 5 injections intrapéritonéales 90 centimètres cubes de solution alcaline de nucléoprotéide de foie de cobaye.

Tué par saignée à la carotide le 17 juillet.

Examen histologique. — Ne permet de dépister aucune altération notable du parenchyme hépatique.

Expér. 130. Lapin. Poids : 2.195 gr.

Du 15 mars au 13 avril reçoit, en 5 injections intrapéritonéales, 135 centimètres cubes de la solution alcaline de nucléoprotéide de foie de cobaye.

Tué par saignée à la carotide le 16 avril 1907.

Le foie pèse 9 grammes et la rate ne semble pas augmentée de dimension.

Examen histologique. — On découvre des cellules hépatiques normales sans altération de leur finesse structurale.

Expér. 151. Lapin blanc. Poids : 3.200 gr.

Du 7 juin 1907 au 16 août en 8 injections intrapéritonéales reçoit 155 centimètres cubes d'une solution alcaline de nucléoprotéide de foie de cobaye.

Il est saigné à la carotide une première fois le 16 août, une deuxième fois le 21 août 1907.

Examen histologique. — Aucune altération cellulaire notable. Toutes les cellules sont claires et possèdent un noyau normal. Légère cirrhose biliaire en voie de développement avec néocanalicules biliaires et même dans l'espace porte, figures de dégénérescence cellulaires granulo-graisseuses.

INJECTIONS DE NUCLÉOPROTÉIDE RÉNALE D'UNE AUTRE ESPÈCE

Expér. 144. Lapin gris. Poids : 3.400 gr.

Du 4 mai au 11 juin 1907 en 6 injections intrapéritonéales 95 centimètres cubes de la solution alcaline de nucléoprotéide de rein de cobaye.

Saigné le 21 juin.

A l'autopsie, légère réaction péritonéale ancienne sans péritonite vraie.

Examen histologique. — Reins. — Légère congestion, intégrité des glomérules.

Les tubes contournés fortement lésés présentent tous les degrés des lésions depuis la simple tuméfaction granuleuse jusqu'à la chute de la bordure en brosse.

Foie. — Tout le parenchyme paraît indemne, sauf au voisinage de l'espace porte où se voient des îlots récents traduisant une réaction interstitielle au début. Dans ces îlots, se voit toute la gamme des cellules interstitielles: des polynucléaires à granulations acidophiles, des polynucléaires à granulations neutrophiles, des cellules embryonnaires, des fibroplastes à

noyaux allongés, des macrophages et des cellules hépatiques perdus dans ces éléments. Ces cellules hépatiques sont toutes en dégénérescence amorphe fortement acidophiles, leur cytoplasma contient en plus quelques vacuoles graisseuses.

Ces îlots sont compris entre deux zones : l'une le pôle portal, est pénétrée par un fin réticulum de fibres collagènes qui attestent l'apparition du tissu conjonctif adulte, l'autre, le pôle hépatique, s'appuie contre les cellules bordantes du lobule dont beaucoup sont en dégénérescence granuleuse acidophile.

Ces îlots de néoformations fibreuses paraissent résumer l'état de la cirrhose en voie de formation au stade début de sclérose.

INJECTIONS DE NUCLÉOPROTÉIDES HÉPATIQUES DE LA
MÊME ESPÈCE ANIMALE.

Expér. 124. Cobaye femelle. Poids : 460 gr.

Du 13 février 1907 au 8 mars 1907 reçoit en 3 injections 25 centimètres cubes de la solution alcaline de nucléoprotéide de foie de cobaye.

Mort le 11 mars.

Légères adhérences périhépatiques. Pas d'altérations macroscopiques du foie des reins.

La rate est nettement augmentée de dimension et pèse 1 gr. 8.

Examen histologique. — Aucune altération notable au niveau des reins. Il en est autrement de la rate. Celle-ci est fortement congestionnée, montrant une forte réaction macrophagique, de nombreux globules rouges à noyaux. Pas de myélocytes.

Le foie montre une légère condensation granuleuse des cellules. Le réticulum cytoplasmique a perdu de sa netteté et les cellules sont en général uniformément granuleuses. Particulièrement autour de l'espace se voit une abondance de figures isolées de dégénérescence granuleuse acidophile avec caryolyse ou pycnose du noyau.

Pas de réaction interstitielle.

Expér. 125. Cobaye mâle. Poids : 525 gr.

Du 13 février 1907 au 25 décembre 1907 reçoit en six injections intrapéritonéales 55 centimètres cubes de la solution alcaline de nucléoprotéide de foie de cobaye.

Tué par saignée aux carotides le 27 mars.

Légères adhérences périhépatiques. La rate pèse 0,7 et le foie 22,2.

Examen histologique. — Peu d'altérations cellulaires. Cependant autour de l'espace porte, se remarque nettement une condensation granuleuse du cytoplasma sans altération du noyau.

Aucune trace de réaction interstitielle.

Expér. 126. Cobaye albinos. Poids : 585 gr.

Du 13 février 1907 au 20 mars reçoit en cinq injections intrapéritonéales 50 centimètres cubes de la solution alcaline de nucléoprotéide de foie de cobaye.

Saignée à la carotide le 23 mars 1907.

Rate volumineuse : 1 gramme. Foie volumineux : 16 gr. 7. Pas trace de péritonite.

Examen histologique. — Foie. — Légère congestion du centre du lobule. A ce niveau les cellules hépatiques paraissent entièrement normales et le réticulum semble très tenu.

Par contre, autour de l'espace porte, se voient en plus d'une condensation granuleuse plus marquée, une dégénérescence granuleuse avancée de certaines cellules qui donnent des formes étoilées.

Reins. — Intégrité parfaite du parenchyme rénal.

Rate. — Forte congestion et grande réaction macrophagique avec de nombreux globules rouges à noyau.

Moelle osseuse. — Dégénérescence embryonnaire.

Expér. 131. Chien noir. Poids : 13 kgr.

Chien splénectomisé le 2 mars 1907. Il supporte très bien cette opération, à la suite reste au repos dix-sept jours.

Du 19 mars au 15 avril, on lui fait en douze injections intrapéritonéales 338 centimètres cubes d'une solution alcaline de foie de chien.

Tué par double saignée des artères fémorales le 19 avril.

Autopsie. — L'épiploon est congestionné, le foie est un peu roux et pèse 420 grammes. Les reins sont congestionnés et pèsent chacun 50 grammes.

Examen histologique. — Reins. — Montrent une légère congestion généralisée, aucune altération n'est visible au niveau des glomérules ni au niveau des tubes contournés.

Foie. — En général, indemne, aucune trace de dégénérescence étendue. Cependant par endroits, se voient des îlots où sont accumulées des cellules du type polynucléaire ou lymphocytaire. Ces éléments traduisent une réaction interstitielle autour des cellules hépatiques en dégénérescence granuleuse avec caryolyse. Au voisinage d'un de ces îlots on voit une karyokinèse et parmi les éléments interstitiels, d'ailleurs rares, on découvre un certain nombre de cellules hépatiques jeunes à noyau volumineux et fortement chargé en chromatine.

Expér. 132. Chienne jaune. Poids : 16 kgr.

Pas de splénectomie.

Elle reçoit du 19 mars au 15 avril 1907 douze injections intrapéritonéales de 351 centimètres cubes des mêmes solutions alcalines de nucléoprotéides de chien.

Elle est tué, le 23 avril par une double saignée aux artères fémorales.

Le foie pèse 410 grammes. La rate est volumineuse, pèse 25 grammes et les reins 17 gr. 5 et 18 grammes.

Examen histologique. — Reins. — Légèrement congestion-

nés. Pas d'altération marquée au niveau des tubes contournés ni au niveau du glomérule rénal. Comme unique lésion on peut signaler une sclérose péri-artérielle.

Rate. — Nettement sclérosée, mais les corpuscules sont encore visibles. Légère réaction macrophagique.

Foie. — Les cellules hépatiques sont en général normales. Cependant par endroit une ou deux cellules altérées sont entourées de réaction conjonctive au début comme dans les préparations 131.

Légère sclérose périportale. La veine sus-hépatique se trouve entourée parfois de quelques cellules conjonctives jeunes.

Expér. 146. Cobaye mâle. Poids : 365 gr.

Du 14 mai au 11 juin 1907 en cinq injections intrapéritonéales reçoit 180 centimètres cubes de la solution alcaline de nucléoprotéide de foie de cobaye.

Saigné aux carotides et tué le 21 juin.

Autopsie : Foie légèrement adhérent, pas de péritonite.

Examen histologique. — Pas trace de grosses lésions au niveau du foie. Pas de dégénérescence cellulaire sinon une légère condensation granuleuse des cellules avoisinant l'espace porte.

Expér. 172. Cobaye mâle. Poids : 380 gr.

Du 16 août au 10 septembre, en quatre injections intra-péritonéales reçoit 65 centimètres cubes de solution alcaline de nucléoprotéide de foie de cobaye.

Il meurt le 12 septembre, le surlendemain d'une injection de grosse dose de nucléoprotéide de cobaye (20 centimètres cubes, solution condensée à 22 grammes par litre).

Examen histologique — Le foie est fortement lésé au point de vue cellulaire. Ces lésions prédominent nettement au centre du lobule d'une part et autour de l'espace porte de l'autre. Elles consistent à ce niveau en une dégénérescence granuleuse très

prononcée souvent avec pycnose à différents degrés. En certains endroits on a affaire à une dégénérescence amorphe très atrophique avec pycnose du noyau. Dans les cellules fortement dégénérées et dans les cellules voisines se voit une dégénérescence graisseuse d'autant plus prononcée que la cellule est plus altérée.

A la partie moyenne du lobule, les cellules sont en général saines, seulement en quelques endroits on aperçoit des figures étoilées de dégénérescence granuleuse. Les noyaux sont normaux.

Aucune altération de la charpente hépatique. Légère congestion centro-lobulaire.

Expér. 173. Cobaye femelle. Poids : 335 gr.

Du 16 août au 4 octobre environ 100 centimètres cubes d'une solution alcaline de nucléoprotéide de foie de cobaye en six injections intra-péritonéales.

Il est tué le 4 octobre par saignée à la carotide.

Examen histologique. — Légère congestion du centre du lobule hépatique. On ne retrouve aucune altération cellulaire importante ni du côté de l'espace périportal ni du côté du centre du lobule.

Expér. 191. Cobaye albinos. Poids : 380 gr.

En deux injections intra-péritonéales reçoit 25 centimètres cubes d'une solution alcaline de foie de cobaye.

Tué par saignée à la carotide le 4 octobre 1907.

Examen histologique. — Lobule hépatique entièrement normal.

Expér. 176. Lapin femelle. Poids : 2.700 gr.

Du 22 août au 18 octobre 1907 reçoit en cinq injections intra-péritonéales 100 centimètres cubes de nucléoprotéide en solution alcaline concentrée de nucléoprotéide de foie de lapin.

Il est tué le 18 octobre 1907 par saignée à la carotide.

Examen histologique. — Reins. — Le glomérule est légère-

ment congestionné mais non altéré. Les tubes contournés présentent différents aspects depuis l'état normal jusqu'à la tuméfaction trouble avec chute de la bordure en brosse et chute des noyaux dans la lumière des canaux.

Cytolyse de même des cellules des branches ascendantes et descendantes.

Foie. — Le lobule est congestionné en masse. Dégénérescence granulo-graisseuse de presque toutes les cellules périportales. Leur cytoplasma est granuleux, acidophile et contient de fines vacuoles graisseuses. Le noyau est rarement altéré et seulement pycnotique.

L'espace porte est le siège d'une sclérose portale à évolution extensive avec accumulation de cellules arrondies et interposition de fibres de substance collagène.

Expér. 190. Lapin. Poids : 3.800 gr.

Du 13 septembre au 28 octobre 1907, cinq injections espacées de dix jours de nucléoprotéides de foie de lapin par la voie intra-portale. Chaque fois injection de 20 centimètres cubes d'une solution concentrée.

Il est saigné à la carotide le 28 octobre 1907.

Autopsie. — Légère péritonite ancienne avec adhérences. Aucune altération macroscopique n'est décelable au niveau des principaux organes.

Examen histologique. — Reins. — Légères lésions de cytolysé au premier degré du tube contourné.

Foie. — Intégrité parfaite de tous les éléments cellulaires du lobule hépatique. Seules, quelques cellules au voisinage de l'espace porte présentent des altérations qui caractérisent la dégénérescence granulo-graisseuse sans altération du noyau.

Hémolysines.

Nos expériences ont été pratiquées avec six sérums hémolytiques. Le premier sérum relativement peu hémolytique provenait d'un cobaye.

Expér. 23. Cobaye mâle. Poids : 420 gr.

Cet animal reçoit du 15 mars au 29 mars 1906 cinq injections sous-cutanées de 1 centimètre cube de globules rouges de lapin.

Il est saigné aux carotides le 31 mars 1906.

Son sérum est largement hémolytique, il est néanmoins injecté à trois lapins.

Expér. 28. Lapin. Poids : 1.200 gr.

Le 31 mars, reçoit en injection sous-cutanée 1 centimètre cube du cobaye 22.

Il est tué le 4 avril.

Examen histologique. — Intégrité parfaite des éléments cellulaires. Légère congestion centro-lobulaire. Aucune trace de nécrose. Pas de cirrhose.

Expér. 29. Lapin albinos. Poids : 4.800 gr.

Reçoit le 31 mars 2 centimètres cubes par la voie sous-cutanée du sérum du cobaye 22.

Il est tué le 2 avril.

Examen histologique. — Le parenchyme hépatique présente un aspect normal et les cellules n'ont rien perdu de la finesse du réseau cytoplasmique.

Expér. 30. Lapin mâle. Poids : 5.800 gr.

Le 31 mars 1906 reçoit 2 centimètres cubes intra-veineux du sérum du cobaye 22.

Il est tué le 28 avril.

Examen histologique. — Ne montre aucune altération notable du parenchyme hépatique.

Le deuxième sérum hémolytique utilisé se montre plus actif, mais provient encore d'un cobaye préparé avec les globules rouges de lapin.

Expér. 44. Cobaye mâle. Poids : 580 gr.

Du 9 mai au 22 mai 1906 reçoit en dix injections sous-cutanées 15 cent. c. 1/2 de globules rouges de lapin.

Il est saigné le 24 mai.

Son sérum est injecté à un seul animal.

Expér. 48. Lapin albinos. Poids : 2.800 gr.

Le 25 mai 1906 reçoit en injection intra-veineuse 2 centimètres cubes de sérum du cobaye 44.

Pris de convulsions avec opisthotonos une demi-minute après l'injection, il tombe dans le coma et meurt dix minutes après l'injection.

A l'examen anatomique, les organes apparaissent fortement congestionnés, le foie paraît violacé, les reins sont tachés de suffusion sanguine, les urines sont rouges.

Examen histologique du foie. — Congestion de tout le lobule sans grandes altérations cellulaires sauf autour de l'espace porte. A ce niveau se voient quelques groupes de cellules fortement dégénérées en dégénérescence granuleuse acidophile; les noyaux sont peu modifiés. La congestion ne prédomine pas particulièrement en certaines zones, il n'y a pas de suffusion sanguine.

Le troisième sérum hémolytique est aussi fortement actif, il a été préparé par injection de globules rouges de chien au lapin.

Expér. 54. Lapine grise. Poids : 2.600 gr.

Reçoit successivement quatre injections de globules rouges de chien (après défibrination de sang) par la voie intra-péritonéale.

14 juin 1906.		5 centimètres cubes.		
25 — —		6	—	—
2 juillet —		12	—	—
9 — —		16	—	—

Tué par saignée à la carotide le 17 juillet.

Sérum fortement hémolytique.

Expér. 64. Chien noir. Poids: 14 kgr. 500.

17 juillet 1906. — Injection intra-veineuse de 14 centimètres cubes de sérum de la lapine 54.

5 minutes après l'injection convulsions épileptiformes. Puis l'animal tombe dans un coma avec résolution musculaire et meurt quarante-cinq minutes après l'injection.

A l'autopsie. — Le foie est violet, noir, très congestionné. L'intestin montre aussi une congestion considérable sans suffusion sanguine.

Les reins sont violacés et l'urine légèrement rouge.

Les deux poumons sont fortement congestionnés particulièrement au niveau des deux bases.

Examen histologique. — Le foie est considérablement congestionné, les globules rouges serrés les uns contre les autres n'ont pas conservé leurs affinités colorantes, il semble que leur acidophilie s'est atténuée puisqu'ils se colorent en vert par le mélange de Cajal au lieu de la coloration jaune qui est normale.

Cette congestion prédomine autour de l'espace porte et va en diminuant à mesure que l'on s'approche du centre du lobule. D'ailleurs l'examen des cellules hépatiques n'est pas sans intérêt. Au niveau des régions les plus congestionnées, autour de l'espace porte, le cytoplasma des cellules hépatiques entre en dégénérescence granuleuse fortement acidophile, il se creuse par endroit de vacuoles claires; le noyau se rétracte et devient pycnotique et irrégulier.

A mesure que la congestion va en diminuant, à mesure que l'on s'approche du centre du lobule, les cellules reprennent un noyau normal et bientôt le cytoplasma apparaît finement structuré sans condensation granuleuse.

Expér. 63. Chienne grise. Poids : 11 kg.

17 juillet 1906. — 3 centimètres cubes par voie intraveineuse du sérum du lapin 54.

Pendant trois jours la chienne refuse toute nourriture et ne sort pas de sa cage, pas le moindre mouvement.

Elle meurt le 25 juillet.

Le foie est cuivré d'une couleur jaune-rouge, ne paraît pas augmenté de volume.

La rate pèse 40 grammes, on ne retrouve aucune ecchymose ni suffusion hémorragique.

Examen histologique du foie. — Les lésions sont très prononcées, diffuses, ne paraissent pas prédominer plus autour des espaces portes qu'autour des veines sus-hépatiques. Les espaces inter-trabéculaires sont particulièrement dilatés et cette dilatation semble due à une congestion diffuse dont on ne retrouve comme vestige que quelques globules rouges en voie de désagrégation et quelques globules blancs dégénérés.

Les cellules sont séparées les unes des autres, la dissociation trabéculaire est particulièrement évidente.

Chaque cellule hépatique présente les signes d'une profonde dégénérescence granuleuse. Leurs dimensions restreintes traduisent une atrophie marquée. L'examen des granulations à un fort grossissement montre qu'elles sont formées d'aréoles claires, certaines de ces vacuoles sont plus volumineuses et fixent l'acide osmique. Les noyaux sont presque toujours irréguliers, en caryolyse plus ou moins complète ; quelquefois, la chromatine s'est dispersée dans le noyau donnant ainsi une caryorrexie.

Ces lésions cellulaires et la congestion sont les seules altérations visibles sur les coupes.

Le quatrième sérum hémolytique avait été obtenu de la même manière et chez les mêmes espèces animales.

Expér. 70. Lapin. Poids : 2 kg.

Produit le sérum hémolytique par saignée des deux carotides après les injections suivantes par la voie péritonéale.

1^{er} septembre 1906. — 8 cent. c. de globules rouges chien
 7 — 9 —
 15 — 12 —
 22 — 12 —
 Saigné le 1^{er} octobre.

Expér. 80. Chien noir. Poids : 10 kg.

2 octobre. — Injection intrapéritonéale de 5 centimètres cubes de sérum du lapin 70.

Meurt quatre heures après l'injection en plein coma et sans convulsion.

Autopsie. — Le foie est noir, augmenté de volume.

La rate volumineuse pèse 70 grammes.

Les reins congestionnés ne présentent pas de suffusion.

Pas d'hémorragies viscérales.

Examen histologique. — Le lobule hépatique est très congestionné. Cette congestion prédomine autour de l'espace porte, à ce niveau les cellules hépatiques sont dégénérées, granuleuses et leurs noyaux en caryolyse.

Dans la partie moyenne du lobule, les cellules reprennent un aspect normal de même au centre. Par place, dans les coupes, se voient des îlots de suffusion hémorragique.

Les reins sont histologiquement congestionnés, sans rupture vasculaire.

La rate est fortement congestive, surchargée de pigments.

Expér. 81. Chien noir et blanc. Poids : 11 kg.

2 octobre 1906. — Injection péritonéale de 6 centimètres cubes du sérum du lapin 70, il supporte bien son injection, après deux jours a repris un appétit normal.

11 octobre. — Prise d'une parcelle de rate.

22 octobre. — Prise d'une parcelle de foie.

8 novembre. — Il pèse 12 kilos 500, on pratique une deuxième injection de 4 centimètres cubes du sérum du lapin 84, préparé

par quatre injections de globules rouges de chien d'une quantité de 10 centimètres cubes chacune, espacées de huit jours.

Le 17 novembre 1906. — Tué par saignée aux deux fémorales. *Autopsie.* — Foie un peu sclérosé et résistant à la coupe.

Rate de 55 grammes mesurant 17 centimètres cubes dans son grand diamètre.

Les reins sont normaux. Aucune altération viscérale.

Examens histologiques. — Premier examen. — 11 octobre. — La rate est fortement congestionnée, les corpuscules sont encore évidents et dans la pulpe splénique, on voit de nombreux globules rouges à noyaux, quelques mégacaryocytes et des macrophages pigmentaires. En somme, transformation myéloïde et surcharge pigmentaire.

Deuxième examen. — Foie. — Dans la région qui entoure les espaces portes, les cellules hépatiques sont granuleuses avec noyaux caryolysés, elles sont isolées les unes des autres par des cellules embryonnaires abondantes dans l'espace porte. Ces espaces sont légèrement scléreux et contiennent en plus des macrophages pigmentaires.

La partie moyenne du lobule est peu altérée.

Le centre du lobule apparaît congestionné et en plusieurs endroits, on retrouve les lésions suivantes :

Entre des cellules granuleuses, s'est creusée une petite cavité, où sont répandus de nombreux globules rouges. Ces globules enserrés dans un fin réseau collagène (coloration bleue au Cajal), quelques cellules conjonctives jeunes ou à noyaux allongés traduisent le début d'une réaction conjonctive. Enfin, parmi ces éléments se voient quelques cellules hépatiques graisseuses dont les noyaux sont étouffés ou dégénérés.

En somme, le centre de certains lobules est le siège d'une nécrose destructive avec dégénérescence des cellules hépatiques et début de réparation conjonctive.

Troisième examen. — 17 novembre 1906. — En général, les cellules hépatiques ont pris un aspect normal. On ne retrouve aucune trace de congestion.

Seulement, en certaines zones, on découvre des lésions anatomiques, qui traduisent probablement la réparation des foyers de dégénérescence antérieure. Au centre du lobule, se voit une grosse travée nettement scléreuse et colorée en rouge par le Van Gieson. Ce tissu fibreux se délimite nettement du reste du parenchyme immédiatement formé par des cellules normales. Certaines sont même en hypertrophie compensatrice nucléaire. Immédiatement, sur le bord de la travée scléreuse, le tissu conjonctif est formé de fibrilles collagènes, avec fibroblastes. Plus au centre de cette néoformation scléreuse, le réticulum devient plus lâche et entoure certains éléments cellulaires intéressants :

De nombreux polynucléaires neutrophiles, des globules altérés, des macrophages pigmentaires et de nombreuses cellules embryonnaires. Ces éléments traduisent une néoformation conjonctive réparatrice et cicatricielle.

Les reins sont peu altérés, légère surcharge pigmentaire des tubes contournés.

La rate montre une sclérose pulpaire diffuse avec légère congestion et réaction macrophagique.

Expér. 167. Cobaye mâle. Poids : 530 gr.

Le 23 juillet 1907 reçoit par la voie péritonéale 1 centimètre cube du sérum hémolytique du lapin 154, qui avait reçu quatre injections de 3 à 4 centimètres cubes de globules rouges de cobaye.

29 juillet 1907. — Prise de foie.

Tué le 15 août.

Premier examen. — Aucune altération hépatique, légère congestion périportale.

Deuxième examen. — Foie indemne de toutes lésions parenchymateuses ou interstitielles.

La rate montre une légère surcharge pigmentaire.

Cette expérience n'est pas démonstrative, l'injection de sérum n'étant pas suffisamment abondante, à cause d'un accident opératoire survenu au moment de la saignée.

Intoxications par le sérum d'anguille.

Expér. 117. Lapin. Poids : 1.075 gr.

28 janvier 1907. — Injection intraveineuse de quatre gouttes de sérum d'anguille.

Convulsions, puis mort en une minute et demie.

Examen histologique. — Intégrité parfaite des cellules parenchymateuses, congestion diffuse.

Expér. 215. Lapin. Poids : 2.450 gr.

Le 23 novembre 1908. — Injection intraveineuse de six gouttes de sérum d'anguille.

Grandes convulsions, meurt cinq minutes plus tard.

Examen histologique. — Dégénérescence granuleuse de tout le parenchyme, qui entoure l'espace porte. Pas d'altération nucléaire.

Dans la partie moyenne du lobule, quelques figures étoilées.

Expér. 116. Lapin jeune. Poids : 715 gr.

28 janvier 1907. — Injection intrapéritonéale de trois gouttes de sérum d'anguille.

Convulsions tétaniques, 3 minutes plus tard, avec dyspnée et parésie du train postérieur.

Après dix minutes : somnolence.

Après vingt minutes : sommeil profond pendant trois heures.

Il meurt quatre heures après l'injection.

Autopsie. — Ascite séro-sanguinolente. Congestion des deux bases pulmonaires. Congestion rénale avec hémoglobinurie.

Examen histologique. — Congestion du centre du lobule, dégénérescence granuleuse des cellules centrales avec hyperplasie nucléaire.

Lésions rénales particulièrement marquées.

Expér. 115. Lapin jeune. Poids : 805 gr.

28 janvier 1907. — Injection péritonéale de trois gouttes de sérum d'anguille.

Mêmes accidents que le précédent.

29 janvier. — Injection intraveineuse de trois gouttes du sérum.

Convulsions généralisées avec opisthotonos.

Meurt en dix minutes.

Autopsie. — Ascite sanguinolente, congestion d'épiploon et du foie.

Pas de grosse rate. Reins congestionnés.

Examen histologique. — Congestion diffuse et lésions localisées du parenchyme hépatique. Ces lésions prédominent au centre du lobule sous la forme de cellules fortement granuleuses à noyaux irréguliers et clairs, d'autres cellules présentent par contre un noyau pycnotique.

Lésions prononcées et inégalement réparties du parenchyme rénal.

Expér. 118. Lapin. Poids : 725 gr.

28 janvier 1907. — Injection de deux gouttes de sérum d'anguille.

29 janvier. — Injection intraveineuse de deux gouttes.

Convulsions et sommeil.

Meurt le 30 janvier.

Autopsie. — Foie et reins très congestionnés.

Examen histologique. — Dégénérescence granuleuse nette du centre du lobule.

Expér. 120. Cobaye albinos. Poids : 805 gr.

Du 6 au 19 février en 5 injections sous-cutanées reçoit :

3 centimètres cubes d'une solution au 1/15.

4 — — — 1/10.

1 — — — 1/2.

Tué le 25 février.

Examen microscopique. — Forte dégénérescence granuleuse périportale et granulo-graisseuse au centre du lobule.

Expér. 121. Cobaye mâle. Poids : 662 gr.

Du 6 février au 19 cinq injections :

1 centimètre cube de la solution à 1/15.

2 — — — 1/10.

1/2 — — — 1/2.

Meurt le 27 février.

Examen histologique. — Lésions généralisées à tout le lobule, mais prédominant dans la partie moyenne. Elles consistent surtout en dégénérescence granuleuse assez fortement acidophile. Les noyaux sont atrophiés et évoluent vers la pycnose. L'aspect général de la coupe est dichroïque, du fait de la juxtaposition des cellules claires et des cellules malades. Les espaces portes sont le siège d'une prolifération conjonctive adulte les unissant souvent deux par deux. Cette sclérose formée de fibrilles conjonctives et de cellules allongées, envoie des prolongements entre les cellules les plus altérées de la périphérie du lobule et ainsi marque une évolution envahissante et péri-cellulaire au début.

Expér. 119. Cobaye albinos. Poids : 695 gr.

Du 6 au 19 février, même injections que le cobaye 120.

Il est tué le 23 mars.

Examen histologique. — Pas de congestion, mais dégénérescence granuleuse des cellules périportales quelquefois avec pycnose du noyau. Au centre du lobule dégénérescence granulo-graisseuse avec caryolyse.

Expér. 122. Lapin jeune. Poids : 1.205 gr.

10 février 1906. — Injection intraveineuse de sérum d'anguille au 1/15.

16 février. — Injection intraveineuse d'une solution au 1/10

Prise de foie 20 février.

Tué le 25 mars 1907.

Examen histologique. — Premier examen 20 février.

Autour des espaces portes, dégénérescence granuleuse, parfois vacuolaire et grasseuse.

Dans la partie moyenne du lobule, se voient des figures étoilées, au voisinage desquelles on découvre des karyokinèses et des cellules à double noyau. Il s'agit d'un processus de réparation d'une lésion nécrotique.

Deuxième examen 25 mars. — Intégrité cellulaire parfaite, on ne retrouve plus trace des cellules dégénérées. Toutes les cellules hépatiques ont deux noyaux, on voit encore quelques karyokinèses.

Expér. 209. Lapin de 2.500 gr.

12 novembre 1907. — Injection intraveineuse de sept gouttes de sérum dilué dans 2 centimètres cubes de chlorure de sodium à 70/00.

Tué le 21 novembre 1907.

Examen histologique. — Foie. — Intégrité du parenchyme parfaite.

Reins. — Lésions rares de cytolyse avec cylindres.

CYTOLYSINES RÉNALES

1° Lésions très précoces.

Expér. 154. Cobaye mâle. Poids : 270 gr.

Le 18 juin 1908 reçoit par la voie intrapéritonéale 10 centimètres cubes de sérum cytolytique du lapin 144 préparé par les nucléoprotéides de reins de cobaye.

Meurt le 19 au matin.

Examen histologique. — Reins. — Congestion intense par îlots où prédomine la suffusion hémorragique. Les cellules du tube contourné présentent des lésions de cytolyse légère.

Foie. — Congestion portale et périportale. Autour de l'espace porte se voient des figures de dégénérescence granuleuse atrophique et monocellulaire. On retrouve des figures étoilées dans le corps du lobule, les noyaux sont fréquemment caryolysés.

Expér. 155. Cobaye femelle. Poids : 420 gr.

Le 18 juin 1907, reçoit par la voie intrapéritonéale 10 centimètres cubes de sérum cytolytique du lapin 144 préparé par les nucléoprotéides de reins de cobaye.

Il meurt le 19 juin au matin.

Examen histologique. — Reins. — Comme dans le rein précédent, ce qui prédomine c'est une congestion prononcée avec suffusion sanguine en îlots et altération notable des tubes contournés.

Foie. — Congestion portale et périportale. Les altérations cellulaires se bornent à quelques dégénérescences granuleuses sous la forme de figures étoilées répandues dans tout le lobule ; elles prédominent particulièrement au voisinage de l'espace porte. Les noyaux sont en caryolyse ou en pycnose par place.

2° Lésions plus tardives.

Expér. 157. Cobaye femelle. Poids : 373 gr.

Le 19 et le 24 juin reçoit 2 injections avec 3 centimètres cubes de sérum du lapin 144 préparé par les nucléoprotéides de reins de cobaye.

Mort le 25 juin 1907. Le foie est recueilli trois heures après la mort.

Examen histologique. — Reins. — Congestion marquée des glomérules et des dégénérescences granuleuses et vacuolaires des cellules des tubes contournés avec chute de la bordure en brosse.

Foie. — Les lésions sont peu étendues, mais on voit nettement des figures étoilées de dégénérescence granuleuse acidophile avec vésicules claires à prédominance monocellulaire. Les noyaux de ces cellules sont fréquemment en pycnose ou en caryolyse. Ces cellules dégénérées sont disposées autour de l'espace porte et autour de la veine sus-hépatique. Elles se rencontrent aussi dans le reste du lobule d'où aspect dichroïque.

Ces coupes montraient donc une lésion évidente du parenchyme hépatique. Cette lésion fait défaut sur le foie d'un animal témoin inoculé avec du sérum d'un lapin normal.

Expér. 156. Cobaye mâle. Poids : 352 gr.

Les 19 et 24 juin reçoit chaque fois par la voie péritonéale du sérum du lapin 144 à la dose de 3 centimètres cubes.

Il est tué le 31 juillet.

Examen histologique. — Le foie et les reins présentent une structure normale, les lésions sont définitivement réparées.

CYTOLYSINES HÉPATIQUES

Hétéro-Cytolysines.

1^o INTOXICATION BRUTALE ET RAPIDE

Expér. 162. Cobaye femelle. Poids : 385 gr.

18 juillet 1907. — Injection intrapéritonéale de 10 centimètres cubes du sérum cytotoxique du lapin 150 préparé par les nucléoprotéides de foie de lapin.

Mort le lendemain matin.

Examen histologique. — L'examen montre une congestion légère centro-lobulaire. La périphérie du lobule est épargnée par les lésions de dégénérescence. Toutes les altérations se localisent à la partie moyenne et au centre du lobule, elles consistent en une dégénérescence granuleuse avancée avec caryorrexie

et pycnose des noyaux particulièrement accusées. On suit sur des cellules voisines la progression de ces lésions.

Expér. 164. Cobaye femelle. Poids 290 gr.

Le 18 juillet 1907. — Injection péritonéale de 4 centimètres cubes du sérum du lapin 150 préparé comme précédemment.

Il meurt le lendemain à 11 heures du matin.

Examen histologique. — Comme pour 162, nous retrouvons des lésions dégénératives à la partie moyenne et au centre du lobule : dégénérescence granuleuse avec pycnose du noyau.

Expér. 174. Cobaye femelle. Poids 720 gr.

Le 17 août 1907. — Injection intrapéritonéale de 10 centimètres cubes du sérum du lapin 151 préparé par les nucléoprotéides de foie de cobaye.

Mort le lendemain.

Examen histologique. — Congestion du centre du lobule avec dégénérescence granuleuse caryolyse et vacuolisation du noyau des cellules du centre du lobule et de la périphérie.

Aucune altération interstitielle.

Expér. 177. Cobaye mâle. Poids 610 gr.

Le 22 août. — Injection péritonéale de 4 centimètres cubes du sérum du lapin 151.

Meurt le 24 août.

Présente à l'autopsie un léger épanchement péritonéal séro-sanguinolent avec exsudats péritonéaux et une rate volumineuse.

Examen histologique. — Congestion légère du centre du lobule, avec particulièrement au voisinage de l'espace porte des figures de dégénérescence granulo-graisseuse avec vacuolisation du noyau.

A la partie moyenne du lobule, ces altérations sont réparties sur des cellules étoilées qui prennent une forme étoilée.

2° INTOXICATION DE DURÉE MOYENNE (5 à 15 jours).

Expér. 139. Cobaye mâle. Poids : 400 gr.

Les 17, 18, 19 avril. — En trois injections intrapéritonéales successives reçoit 14 centimètres cubes du sérum cytotoxique du lapin 130 préparé aux nucléoprotéides de cobaye.

Meurt le 22 avril. Le foie est congestionné et le péritoine présente des néo-membranes et des exsudats séro-sanguinolents.

Examen histologique. — Congestion prononcée du centre du lobule avec à ce niveau dégénérescence granuleuse des cellules hépatiques, caryorrexies et pycnoses des noyaux.

Dans la partie moyenne du lobule, comme autour des espaces portes, alternent des cellules finement granuleuses et des cellules fortement acidophiles d'aspect étoilé. Aucune altération de la charpente.

Expér. 175. Albinos. Poids : 660 gr.

Le 18 et 23 août. — Reçoit chaque fois une injection intrapéritonéale de 10 centimètres cubes de sérum cytotoxique du lapin 151 préparé par les nucléoprotéides de cobaye.

Meurt le 23 août. Légère réaction péritonéale ; la rate pèse 2 gr. 50.

Examen histologique. — Congestion du centre du lobule. Lésions cellulaires autour de l'espace porte sous la forme de dégénérescence granuleuse avec caryolyse de noyau. A la partie moyenne du lobule, quelques cellules en dégénérescence granuleuse avec pycnose ; au centre du lobule les cellules, sont plus abondantes.

Légère réaction conjonctive portale caractérisée par l'abondance de petites cellules conjonctives jeunes.

Expér. 101. Chien beige. Poids : 15 kg.

Le 24 et 26 décembre 1906. — En deux injections intrapéritonéales, reçoit 24 centimètres cubes du sérum cytotoxique du lapin 90 préparé aux nucléoprotéides de foie de chien.

Il est tué le 29 décembre par traumatisme cranien. La rate pèse 28 grammes, les reins 17 et 19 grammes, le foie 290 grammes.

Examens histologiques. — Rate. — Sclérose pulpaire légère.

Reins. — Tuméfaction des tubes contournés, la brosse est tombée dans les tubes en de nombreux endroits.

Foie. — Congestion marquée du centre du lobule hépatique. On remarque aussi l'abondance des polynucléaires entre les travées de cellules hépatiques. Les cellules hépatiques du centre du lobule traduisent une dégénérescence granulo-graisseuse sans altération du noyau, de même celles qui entourent l'espace porte.

Au niveau de certains espaces portes, on remarque la présence d'amas cellulaires. Les cellules ainsi agglomérées sont des cellules conjonctives en général avec, entre elles, quelques fibres de substance collagène. Autour de ces foyers de sclérose en formation, on est frappé par l'abondance des dégénérescences granuleuses des cellules hépatiques. Ces réactions interstitielles voisinent toujours des îlots de cellules dégénérées.

Expér. 100. Chien griffon. Poids : 6 kg.

Le 24 décembre 1906. — En une injection intrapéritonéale il reçoit 10 centimètres cubes de sérum cytotoxique du lapin 90.

Le 27 décembre, laparotomie avec prise de foie.

Tué le 4 janvier 1907.

Foie : 205 grammes, rate : 20 grammes, reins : 20 grammes chacun.

Examen histologique. — Premier examen (27 décembre).

Congestion diffuse de tout le parenchyme hépatique. Les lésions cellulaires ne sont pas avancées et consistent seulement en une dégénérescence granuleuse périportale.

Deuxième examen (4 janvier).

Reins. — Aucune lésion du glomérule. Dans le tube contourné la cytolysé est plus ou moins prononcée.

Foie. — Autour de l'espace porte, comme au niveau du centre du lobule, on remarque l'abondance de cellules en dégéné-

rescence granuleuse avec de nombreuses vacuoles claires. Ces cellules ont nettement une tendance atrophique et prennent un aspect étoilé lorsqu'elles sont isolées.

Légère congestion, aucune altération de la charpente.

Expér. 178. Cobaye femelle. Poids : 310 gr.

On lui injecte dans le péritoine le 22 août 1907, 3 centimètres cubes de sérum cytotoxique du lapin 151 préparé à l'aide des nucléoprotéides de foie de cobaye.

Première prise de foie 7 septembre 1907.

Deuxième — 3 octobre 1907.

Troisième prise après la mort par sections des carotides le 6 novembre 1907.

A la première opération, 7 septembre, on découvre un foie à bords arrondis, d'aspect glacé et blanchâtre avec périhépatite prononcée.

Le foie paraît un peu moins blanc à la deuxième opération. A la troisième, il a repris un aspect presque normal.

Premier examen histologique. — Au niveau de la capsule on remarque non seulement un épaissement de la couche sous-séreuse, mais une véritable transformation fibreuse de cette capsule épaissie. Des fibrilles collagènes pénètrent de la capsule dans le parenchyme hépatique entourant des cellules souvent dégénérées. D'ailleurs, entre les travées fibreuses se voient les restes fortement acidophiles et plus ou moins graisseux de cellules hépatiques.

Au centre de l'organe, les lésions dégénératives se localisent autour de l'espace porte et au centre du lobule. Autour de l'espace porte, ces lésions consistent en une dégénérescence acidophile des éléments cellulaires. Groupées par amas ou isolées, ces cellules dégénérées présentent un noyau caryolysé et pycnotique. Le cytoplasma entièrement amorphe est souvent creusé de vacuoles claires. Les cellules avoisinantes sont indemnes. De la même façon, les cellules les plus centrales sont granuleuses avec pycnose du noyau.

Deuxième examen histologique. — Un mois plus tard, les lésions se sont modifiées. La périhépatite est maintenant formée de l'accolement de faisceaux conjonctifs. Il n'y a plus d'amas de cellules embryonnaires.

De plus, du côté du parenchyme, les lésions cellulaires se sont presque entièrement réparées. A peine, remarque-t-on une légère condensation granuleuse périportale avec surcharge graisseuse.

Troisième examen histologique. — Le foie montre une structure normale, sans altération cellulaire. Les reins sont en intégrité parfaite.

3° INTOXICATION DE LONGUE DURÉE

Expér. 138. Cobaye albinos. Poids : 370 gr.

Le 17, 18 et 19 avril 1907, reçoit par la voie intrapéritonéale 16 centimètres cubes de sérum cytolytique du lapin 130.

Il est tué le 13 mai 1907.

A l'ouverture de l'abdomen, on découvre des adhérences périhépatiques et des exsudats agglutinant les anses intestinales.

Examen histologique. — Les reins sont lésés. Les tubes contournés sont le siège d'une cytolyse moyenne.

Le foie présente peu d'altérations cellulaires sinon autour des espaces portes où se voient quelques cellules très atrophiées en dégénérescence amorphe vacuolaire avec pycnose du noyau. Quelquefois, on retrouve des figures de dégénérescence graisseuse complète avec caryolyse.

Le centre du lobule est indemne. Aucune lésion n'est notée au niveau des îlots conjonctifs de l'espace porte.

Expér. 165. Cobaye femelle. Poids : 620 gr.

Le 20 et 22 juillet, le 17 août reçoit en trois injections 9 centimètres cubes de sérum provenant du lapin 150 et 5 centimètres cubes de sérum provenant du lapin 151.

Il meurt le 18 août à 10 heures du matin.

Le péritoine montre une congestion intense avec extravasation

sanguine péritonéale. De nombreuses néo-membranes entourent le foie formant une véritable capsule de périhépatite et agglutinent les anses intestinales.

La rate est enfouie et atrophiée dans des adhérences périspléniques.

Examen histologique. — Lésions parenchymateuses. La partie moyenne du lobule est presque indemne, quoique les cellules normales soient souvent interrompues dans leur continuité par des cellules en dégénérescence granuleuse.

Les points les plus atteints sont les régions périportales et les régions centro-lobulaires. Dans ces deux points, les cellules hépatiques présentent tous les degrés d'altération de la dégénérescence granuleuse. Le plus souvent, les noyaux évoluent vers la pycnose avec irrégularité du contour. Entre ces cellules dégénérées, les cellules interstitielles deviennent plus évidentes et paraissent continuer les éléments de l'espace porte.

Lésions interstitielles. Congestion considérable des veines portes et sus-hépatiques. Néanmoins, la lésion prédominante porte au niveau des espaces de Kiernan. A ce niveau, on remarque une poussée considérable de cellules conjonctives jeunes et de polynucléaires. Cette infiltration s'étend souvent sur de longues lignes étroites qui vont vers l'espace voisin. Dans ces amas se voient des fibres conjonctives.

Expér. 166. Cobaye femelle. Poids : 400 gr.

Du 20 juillet au 18 août 1907 cet animal reçoit quatre injections intrapéritonéales de sérum cytotoxique ; tout d'abord 9 centimètres cubes en trois injections du sérum provenant du lapin 150, puis une injection de 5 centimètres cubes du sérum du lapin 151.

Il meurt le 18 août à 10 heures du matin.

Le péritoine présente des exsudats congestionnés avec adhérences périhépatiques. La rate est enfouie dans des adhérences fibreuses.

Examen histologique. — Dans tout le lobule, on remarque

un aspect dichroïque dû à l'alternance des cellules normales et des cellules dégénérées. Les dégénérescences vont de la plus légère condensation granuleuse à l'atrophie acidophile avec vacuole claire et noyaux irréguliers caryolysés ou pycnotiques. Entre ces cellules, se voit une infiltration de globules rouges, de polynucléaires et de lymphocytes ; parfois, la dégénérescence atrophique des cellules hépatiques a entraîné une dissociation trabéculaire.

Les lésions interstitielles consistent en une congestion des veines portes et centro-lobulaires. Les veines centro-lobulaires sont plus nettement fibreuses que normalement. La lésion prédominante se trouve au niveau de l'espace porte sous la forme d'une légère accumulation de cellules conjonctives jeunes et de polynucléaires.

Expér. 163. Cobaye femelle. Poids : 560 gr.

Les 18, 22 et 23 juillet 1907. — Reçoit 15 centimètres cubes d'injection intrapéritonéale répartie en trois injections du sérum cytotoxique du lapin 150. Le 27 juillet première prise de foie. Les 17 et 22 août reçoit successivement 5 puis 7 centimètres cubes intrapéritonéaux du sérum du lapin 151.

Il meurt le 10 août à 10 heures du matin.

Le péritoine est occupé par un épanchement séro-sanguinolent. Des adhérences anciennes agglutinent les anses intestinales et le foie est entouré d'une capsule de péri-hépatite fibreuse. La rate petite disparaît dans les adhérences.

Examen histologique. — Premier examen, 23 juillet. — Le lobule hépatique paraît indemne sans congestion ni sclérose. Les cellules, qui environnent l'espace porte, traduisent seules leur atteinte sous la forme de dégénérescence granuleuse.

Deuxième examen, 23 août. — Le centre du lobule est particulièrement congestionné. Les cellules hépatiques sont presque toutes altérées. Néanmoins, ces altérations prédominent autour de l'espace porte.

A ce niveau, se voient de nombreuses cellules en dégénéres-

cence granuleuse. Leur protoplasma fortement acidophile est atrophié, leur noyau est souvent en caryolyse ou pycnotique. Dans beaucoup de ces cellules, on voit des petites vacuoles de dégénérescence graisseuse.

A côté de ces cellules granuleuses et foncées on en découvre d'autres plus claires mais dont le noyau contourné est le siège d'une fonte progressive des caryosomes.

A l'intérieur du lobule, les cellules dégénérées donnent des figures étoilées. Le centre du lobule est le siège d'une condensation de ces altérations cellulaires.

Dans l'espace porte, on remarque la prolifération des éléments conjonctifs, qui envoient autour des cellules périphériques du lobule des anneaux de fibrilles conjonctives.

Sous la capsule hépatique, existe une zone où cette prolifération conjonctive semble particulièrement marquée, formée de cellules embryonnaires, de polynucléaires, le tout entremêlé de fibres de substance collagène. Cette couche pénètre dans le tissu hépatique sous-jacent, envoie des pointes vers les espaces portes voisins, formant de véritables travées de cirrhoses quelquefois annulaires et dont la marche est guidée par l'intensité des altérations cellulaires.

Expér. 179. Cobaye mâle. Poids : 600 gr.

Le 23 août 1907. — On lui fait une injection sous-cutanée de 3 centimètres cubes de sérum cytotoxique du lapin 151.

Il est tué par saignée à la carotide le 17 septembre 1907.

Examen histologique. — Dans toute l'étendue du lobule hépatique et particulièrement autour de l'espace porte nombreuses figures de dégénérescence. Il s'agit presque toujours de dégénérescence granuleuse fortement acidophile, les noyaux sont toujours en pycnose. Ces dégénérescences autour de l'espace porte atrophiaient à tel point les cellules que celles-ci prennent un aspect étiré et allongé. Certaines de ces cellules dégénérées contiennent des vacuoles graisseuses nettement colorées en noir par l'acide osmique.

Le tissu conjonctif des espaces portes augmente de netteté. Il se prolonge autour des cellules les plus périphériques du lobule, les plus fortement touchées par la dégénérescence.

Pas de congestion ni centrale, ni périphérique.

Expér. 180. Cobaye albinos. Poids : 650 gr.

Le 23 août 1907 injection sous-cutanée de 4 centimètres cubes de sérum provenant du lapin 151 préparé par des injections de nucléoprotéides de foie de cobaye.

Première prise de foie le 30 août.

Deuxième prise à la mort après saignée à la carotide le 11 novembre 1907.

Premier examen histologique. — Le parenchyme hépatique apparaît normal dans tout le lobule hépatique avec des cellules claires et des noyaux d'aspect normal.

Cependant, autour des espaces portes, quelques îlots de nécrose cellulaire. Les cellules que l'on retrouve dans ces îlots sont fortement dégénérées. Leur cytoplasma est fortement granuleux, leur noyau en caryorrexie montre souvent des figures de pycnose.

Dans certains espaces portes, cette lésion dégénérative et destructive est passée au stade de réparation. C'est ainsi que l'on aperçoit des îlots de cellules conjonctives parmi lesquelles se voient des cellules hépatiques jeunes en karyokinèse.

Pas de lésion scléreuse.

Deuxième examen histologique. — Foie. — Intégrité de tout le lobule sauf en un point autour de l'espace porte. Autour de ces espaces quelques cellules dont la condensation granuleuse prédomine autour du noyau.

C'est surtout l'espace porte lui-même qui traduit sa réaction. Cette réaction de sclérose donne nettement un large aspect étoilé à l'espace porte. A ce niveau, entre de nombreuses cellules conjonctives jeunes entremêlées de fibrilles de substance collagène, on aperçoit quelques cellules hépatiques en voie de

dégénérescence granuleuse acidophile et grasseuse avec atteinte du noyau.

La cicatrisation de la lésion cellulaire se montre donc nettement scléreuse et forme déjà des îlots de sclérose hépatique.

Reins. — Ils présentent comme altération une légère dégénérescence cytolytique de certains tubes ; c'est une néphrite épithéliale légère et péricellulaire.

Iso-cytolysines.

ACTION DU SÉRUM DES ANIMAUX PRÉPARÉ AVEC LES NUCLÉOPROTÉIDES
DU FOIE DE LA MÊME ESPÈCE

Expér. 134. Cobaye mâle. Poids : 405 gr.

Le 24 mars 1904. — Injection péritonéale de 2 centimètres cubes $1/2$ du sérum du cobaye 126 préparé par les nucléoprotéides de foie de cobaye.

Le 26 mars 1907. — Deuxième injection intrapéritonéale de 1 centimètre cube $1/2$ du même sérum.

Le 28 mars 1907. — Troisième injection intrapéritonéale de 2 centimètres cubes $1/2$ du sérum du cobaye 125.

Il est tué le 2 avril. Foie : 31,4 ; rate : 0,7. Durée de l'expérience : 8 jours.

Examen histologique. — Des lésions dégénératives se retrouvent sur les coupes particulièrement dans la partie moyenne du lobule.

Autour de l'espace porte, quelques cellules seulement ont une conformation normale. Les figures de dégénérescence granuleuse atrophique et acidophile avec pycnose du noyau prédominent.

A la partie moyenne du lobule et au centre, les cellules sont très atrophées, vacuolaires avec pycnose du noyau. D'autres noyaux sont devenus acidophiles, se colorent en jaune par le Cajal et contiennent des points nettement réfringents.

Au centre du lobule, ces altérations nucléaires semblent moins

fréquentes, mais les altérations granuleuses du cytoplasma sont les mêmes.

Expér. 198. Cobaye femelle. Poids : 548 gr.

Le 5 octobre 1907. — Injection intrapéritonéale de 4 centimètres cubes du cobaye 191 préparé aux nucléoprotéïdes de foie de cobaye.

Tué par saignée du cou le 4 novembre 1907.

Durée de l'expérience : 29 jours.

Examen histologique. — Reins. — Aucune altération du glomérule. Le tube contourné est atteint de légères lésions de cytolysé avec rupture de la brosse.

Foie. — Pas de nécrose. Les lésions parenchymateuses consistent en des figures de dégénérescence granuleuse étoilées autour de l'espace porte avec atteinte du noyau seulement dans quelques cas.

En somme, légère atteinte cellulaire.

Expér. 159. Cobaye mâle. Poids : 260 gr.

Le 22 juin. — Injection intrapéritonéale de 3 centimètres cubes de sérum du cobaye 146 préparé aux nucléoprotéïdes de cobaye.

Le 28 juin. — Prise de foie.

Le 25 juillet. — Tué par section du cou. Durée de l'expérience : 32 jours.

Examen histologique. — Le premier examen (28 juin) ne montre aucune altération ni du parenchyme, ni de la charpente hépatique.

Le deuxième examen (25 juillet). — Quelques îlots de dégénérescences granuleuses cellulaires se retrouvent au voisinage de l'espace porte, mais en général les altérations sont peu prononcées et le lobule est presque intact.

Expér. 197. Cobaye femelle. Poids : 680 gr.

5 octobre 1907. — Injection intrapéritonéale de 4 centimètres cubes du sérum provenant du cobaye 173 préparé aux nucléoprotéïdes de foie de cobaye.

Tué par saignée le 16 novembre 1907.

Durée de l'expérience : 41 jours.

Examen histologique. — Foie. — Légère cirrhose portale envoyant quelques prolongements collagènes entre les cellules périphériques du lobule.

Ces cellules périphériques sont parfois frappées de dégénérescence granuleuse avec quelques points graisseux sans grande altération du noyau.

Ces lésions sont très limitées et le lobule présente en général des éléments cellulaires normaux.

Reins. — Intégrité des glomérules. Les tubes contournés montrent parfois une légère tuméfaction trouble du cytoplasma avec chute de la bordure en brosse par endroit et expulsion du noyau.

Expér. 135. Cobaye mâle. Poids : 280 gr.

Le 24 mars 1907. — Injection intrapéritonéale de 2 centimètres cubes du sérum du cobaye 126 préparé aux nucléoprotéides de foie de cobaye.

Les 28 et 30 mars. — Reçoit en deux fois 2 centimètres cubes 1/2 de sérum de cobaye 125 préparé de la même façon.

Le 25 avril. — Prise de foie.

Le 6 mai 1907. — Tué par traumatisme bulbaire.

Durée de l'expérience : 43 jours.

Examens histologiques. — Premier examen (25 avril). — En général les cellules du lobule sont un peu granuleuses, mais il ne s'agit pas de véritable dégénérescence granuleuse, les cellules ne sont pas atrophiées, aucune altération du noyau n'est visible. Quelques rares cellules seulement commencent une dégénérescence graisseuse. C'est autour des espaces portes et dans le prolongement de ces espaces, que ces lésions se présentent avec le plus de netteté. Les espaces portes sont nettement plus larges et le tissu fibreux empiète sur le lobule en circonscrivant les cellules les plus périphériques. Ailleurs, dans la périphérie du lobule, on aperçoit des îlots étoilés de substance scléreuse. Cha-

que pointe se dirige vers un espace de Kiernan voisin ou vers une veine sus-hépatique. Entre les fibrilles de collagène qui constituent le tissu fibreux de cet îlot, on aperçoit des cellules fortement granuleuses fuchsinophiles et fixant l'osmium. Ces cellules sont particulièrement désagrégées et leurs noyaux, quand on les retrouve, montrent des figures nettement pycnotiques.

Au voisinage de ces îlots de cirrhose, on assiste à l'évolution des premières dégénérescences cellulaires. Elles consistent en dégénérescence granuleuse et fuchsinophile avec vacuoles graisseuses. Plus loin, dans le tissu sain du lobule, nous avons découvert quelques figures de karyokinèses, elles traduisent la réaction parenchymateuse du tissu hépatique.

Deuxième examen (6 mai). — Les lésions sont à peu près les mêmes. Seulement, les cellules dégénérées ont disparu dans les îlots fibreux, le tissu fibreux s'est condensé. Les altérations cellulaires se sont effacées progressivement. Nous voyons un parenchyme normal avec cirrhose légère portale et à tendance annulaire par endroit.

Expér. 207. Lapin noir. Poids : 3,000 gr.

Le 29 octobre. — Injection intrapéritonéale de 30 centimètres cubes du sérum du lapin 190 préparé aux nucléoprotéides de foie.

Le 30 octobre. — Injection intrapéritonéale de 15 centimètres cubes du même sérum.

Saigné à la carotide le 22 novembre 1907.

Foie : 148. Rate : 1,5.

Durée de l'expérience : 24 jours.

Examen histologique. — Reins. — Légère congestion intertubulaire avec tuméfaction granuleuse du tube contourné et chute de la bordure en brosse.

Foie. — Structure normale des cellules hépatiques de tout le lobule, seulement légère dégénérescence granuleuse des cellules hépatiques périportales avec infiltration embryonnaire légère des espaces portes.

Expér. 201. Lapin noir. Poids : 2.300 gr.

Le 19 octobre. — Injection intrapéritonéale de 15 centimètres cubes du sérum du lapin 176 préparé aux nucléoprotéides de foie de lapin.

Injection de 5 centimètres cubes le 2 octobre et de 10 centimètres cubes le 29 octobre 1907.

Tué par saignée à la carotide le 28 novembre 1907.

Durée de l'expérience : 40 jours.

Examen histologique. — Foie. — Charpente conjonctive d'aspect normal sans sclérose marquée des zones portales. Quelques cellules dégénérées autour de l'espace porte. La généralité des cellules hépatiques apparaissent chargées de glycogène.

Reins. — Structure normale, à peine quelques tubes contournés se montrent altérés avec tuméfaction de l'épithélium et chute de la brosse.

Expér. 202. Lapin. Poids : 2.200 gr.

Le 19 octobre. — Injection intrapéritonéale de 5 centimètres cubes du sérum du lapin 176.

Le 29 octobre. — Injection de 10 centimètres cubes du sérum du lapin 190. Nouvelle injection de 3 centimètres cubes le 4 novembre 1907.

Tué par saignée à la carotide le 4 décembre 1907.

Durée de l'expérience : 47 jours.

Examen histologique. — Foie. — Dégénérescence granuleuse de quelques cellules au voisinage de l'espace porte avec surcharge graisseuse, le reste du lobule présente un aspect normal.

Reins. — Lésions de cytolysé évidente au niveau de quelques tubes contournés.

Expér. 141. Chienne noire. Poids : 9 kilog.

Les 21 et 22 avril 1907. — Injection intrapéritonéale de 18 centimètres cubes de sérum de chien 131 préparé par nucléoprotéides de chien, et opéré auparavant de splénectomie.

Tué par traumatisme cranien le 8 mai 1907.

Durée de l'expérience : 17 jours.

Foie : 230 grammes. Rate : 28 grammes. Reins : 25 et 24 grammes.

Examen histologique. — Reins. — Aucune altération du parenchyme rénal, ni sclérose ni congestion.

Foie : Peu d'altération des cellules hépatiques. Partout le spongioplasme prend son aspect finement réticulé.

Entre les cellules hépatiques, se voient par endroit des petites réunions de cellules conjonctives jeunes avec polynucléaires sans fibrilles de collagène.

Au niveau des espaces portes, le tissu conjonctif paraît plus condensé que normalement. On y voit des amas de cellules à noyaux arrondis, des cellules hépatiques fortement dégénérées en dégénérescence grasseuse entourées par des cercles de substance conjonctive. Cette sclérose unit quelques espaces portes et marque le début d'une cirrhose annulaire.

En somme, il s'agit d'une réaction fibreuse périportale au voisinage de vieux éléments cellulaires dégénérés.

Expér. 142. Chien taché. Poids : 7 kilog.

Les 23 et 24 avril 1907. — Reçoit deux injections intrapéritonéales de chacune 14 centimètres cubes de sérum du chien 132.

Tué par traumatisme cranien le 10 mai 1907.

Durée de l'expérience : 17 jours.

Examen histologique. — Rein. — Intégrité partielle du parenchyme. En effet, dans un petit îlot, on voit une accumulation de cellules conjonctives qui traduit une néoformation de néphrite interstielle.

Foie. — En général presque toutes les cellules sont en dégénérescence grasseuse. Cette dégénérescence grasseuse s'accompagne d'une caryolyse du noyau ou de pycnose, elle siège de préférence autour de l'espace porte. Dans le centre du lobule, on découvre quelques cellules en dégénérescence amorphe acidophile surchargée de vacuoles grasses.

Dans l'espace porte, comme au niveau de certaines veines centro-lobulaires, on aperçoit des amas de cellules conjonctives jeunes des polynucléaires, quelques macrophages et des fibres de substance collagène. Il s'agit d'îlots conjonctifs en voie d'extension.

Expér. 143. Chien taché noir et blanc. Poids : 6 kgr.

Les 23 et 24 avril 1907. — Reçoit chaque fois 20 centimètres cubes du sérum du chien 132 par la voie intra-péritonéale.

Il est opéré le 21 mai 1907. Première prise de foie.

Il est opéré le 10 juillet 1907. Seconde prise de foie.

Il meurt le 13 juillet 1907 d'inondation péritonéale, l'hémotase de la plaie hépatique ne s'était pas faite.

Durée de l'expérience : 79 jours.

Foie 200 grammes. Rate 22 grammes. Reins 25 et 28 grammes.

Premier examen (21 mai). — Les espaces portes paraissent fortement scléreux. Ils prennent l'aspect de grandes étoiles unies par leurs pointes et des prolongements fibreux vont jusqu'au centre du lobule. Ces prolongements intra-lobulaires envoient des expansions latérales qui viennent entourer complètement les cellules du lobule.

Cette cirrhose est formée d'un tissu condensé où de rares îlots embryonnaires traduisent encore une poussée récente.

Les vaisseaux sont dilatés et congestionnés. Cette congestion a dû être encore plus intense comme semble le démontrer la forte surcharge pigmentaire de tout l'espace porte et la présence de nombreux macrophages à pigment.

Autour de l'espace porte, toutes les cellules sont en dégénérescence granulo-graisseuse avec caryolyse du noyau. Dans le reste du lobule, les cellules sont parfois et isolément atteintes par la dégénérescence granuleuse et acidophile. A la dégénérescence grasseuse s'ajoute une surcharge grasseuse. En somme, surcharge pigmentaire portale, dégénérescence granulo-graisseuse péri-portale, cirrhose légère en voie d'extension.

Deuxième examen (10 juillet). — Congestion considérable. Les dégénérescences cellulaires persistent autour de l'espace porte mais moins prononcées. La cirrhose n'a pas augmenté.

Troisième examen (12 juillet). — La sclérose des espaces portes et centro-lobulaires semble plus évidente sur les préparations. Elle représente assez bien le dessin d'une cirrhose légère biveineuse.

Les dégénérescences cellulaires granuleuses et graisseuses ont envahi presque toutes les cellules hépatiques particulièrement celles du centre du lobule.

Expér. 140. Chien blanc. Poids : 5 kgr.

Les 21 et 22 avril 1907. — Injection intra-péritonéale de 20 centimètres cubes du sérum du chien 131. Splénectomisé et préparé ensuite par injection de nucléoprotéides de foie de chien.

Il est opéré le 27 mai 1907, première prise de foie.

Il est opéré le 10 juillet 1907, deuxième prise de foie.

Meurt d'intoxication par le chloral-morphine le 11 juillet 1907.

Durée de l'expérience : 81 jours.

Rate 20 grammes. Foie 210 grammes. Reins 20 et 22 grammes.

Examens histologiques. — Premier examen (27 mai 1907).

— Surcharge graisseuse considérable des cellules de Kupffer. Beaucoup de cellules hépatiques contiennent des vésicules graisseuses. Cependant, on s'aperçoit qu'à côté de cette surcharge graisseuse, il existe des altérations cellulaires. Celles-ci se présentent au voisinage de l'espace porte sous la forme de cellules granuleuses, dont le noyau est en pycnose et dont le cytoplasma est atrophié; certaines de ces cellules altérées contiennent de la graisse. Il n'est pas douteux qu'il existe à la fois surcharge et dégénérescence graisseuse.

La charpente du lobule hépatique ne semble pas modifiée ni augmentée.

Deuxième examen (17 juillet 1907). — Autour de l'espace porte de nombreuses cellules en dégénérescence granuleuse se reconnaissent à leur teinte sombre. Leur noyau est presque

toujours en pycnose ou en caryolyse. La dégénérescence graisseuse prend le pas sur la surcharge à en croire les altérations caryolytiques fréquentes des noyaux. La congestion du lobule, en général, est plus intense. Dans les espaces portes, on aperçoit quelques îlots de cellules embryonnaires.

Troisième examen (11 juillet 1907). — Altération type du foie de péritonite aiguë. Congestion centro-lobulaire considérable, à ce niveau dégénérescences cellulaires étendues granulo-graisseuses surtout avec pycnose du noyau.

Auto-cytolisines.

Expér. 189. Lapin. Poids : 2.200 gr.

Opéré le 7 septembre 1907, on lui enlève 10 gr. 20 de foie, suture de la plaie hépatique par un point serré à la soie.

Le foie est broyé et injecté à l'animal après dilution dans une solution de carbonate de soude à 2 0/00. Nouvelle opération et injection :

Le 1^{er} octobre 1907 : 8 gr. 5 de foie.

Le 24 octobre 1907 : 10 gr. 50 de foie.

Le 12 novembre 1907 : 8 grammes de foie.

Il meurt le 13 novembre à la suite d'une hémorragie provenant d'un vaisseau de la paroi.

Foie : 53 grammes. Rate : 4 grammes. Reins : 7 et 8 grammes.

Les examens histologiques ont été pratiqués à chaque opération.

Premier examen (7 septembre 1907). — Intégrité du parenchyme et de la charpente portale.

Deuxième examen (1^{er} octobre). — Presque tout le lobule présente des cellules claires particulièrement augmentées de volume (hypertrophie compensatrice). Seulement autour de l'espace porte, on remarque la présence de nombreuses cellules fortement frappées de dégénérescence granuleuse.

Troisième examen (24 octobre). — La lésion est toujours limitée à la périphérie du lobule, les cellules périportales sont particulièrement atteintes par le processus de dégénérescence.

Il s'agit de dégénérescence granuleuse avec légère condensation du noyau qui devient pycnotique.

L'espace porte montre une prolifération marquée du tissu conjonctif. Ce tissu affecte une tendance péri-cellulaire marquée et commence l'encerclement des cellules hépatiques les plus périphériques.

Quatrième examen (13 novembre). — Au centre du lobule hépatique on remarque une légère congestion. Les cellules hépatiques ainsi comprimées semblent assez nettement granuleuses. Mais, les lésions de dégénérescence prédominent autour de l'espace porte. Elles consistent en des figures de dégénérescence granuleuse acidophile ponctuées de grains graisseux. Souvent ces cellules dégénérées sont encadrées par du tissu collagène adulte et de la sorte se trouvent progressivement incorporées dans la travée scléreuse.

L'espace porte est élargi, formé d'amas de cellules conjonctives adultes entremêlées de nombreuses fibrilles conjonctives. Dans ce tissu de cirrhose on retrouve par endroit des cellules hépatiques fortement dégénérées et des petits canalicules biliaires.

Cinquième examen (14 novembre).

Foie. — Sur des pièces plus grandes, on peut mettre en évidence l'existence d'une cirrhose portale en pleine évolution et déjà avancée. Par endroit, le lobule se trouve entièrement circonscrit.

Rate. — Congestion considérable, réaction macrophagique. Quelques myélocytes granuleux.

Reins. — Légère tuméfaction granuleuse avec chute de la brosse dans les tubes contournés.

Vu : le Président de la thèse.

A. ROBIN

Vu : le Doyen,
LANDOUZY

Vu et permis d'imprimer
Le Vice-Recteur de l'Académie

L. LIARD

BIBLIOGRAPHIE

Théories pathogéniques des cirrhoses et cirrhoses expérimentales

- ACKERMANN. — Die Histogenese und Histologie der Lebercirrhose ; ein Beitrag zur Lehre von der pathologischen Anpassung. (Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol., 1889, CXV, p. 216.)
- AUFRECHT. — Exper. Lebercirrhose nach Phosphor. Deutsche Arch. für Klin. Med. VIII, p. 302.
- BELLOUSSOW. — Ueber die Folgen der Unterbindung des Ductus Choledocus. Arch. f. Exper. Pathol. und Pharmak., 1881, 14^e Bd. Heft. 3.
- Emile BOIX. — Le foie des dyspeptiques et en particulier la cirrhose par auto-intoxication d'origine intestinale. Thèse Paris, 1895.
- R. BRICHT. — Reports of Med. cases. London, 1827, p. 89 et suivantes.
- CHARCOT et GOMBAULT. — Note sur les altérations du foie consécutives à la ligature du canal cholédoque. Arch. de physiol. norm. et pathol., 1876.
- A. CHAUFFARD. — Forme cliniques des cirrhoses. Congrès de Moscou, 1897. Art. « Maladies du foie et des voies biliaires » in Traité de médecine de Charcot, Bouchard et Brissaud, 2^e éd., t. V, p. 178. Paris, 1902.
- H. CLAUDE. — Les lésions du foie et des reins déterminées par certaines toxines microbiennes. Thèse Paris, 1897.

- DE GRANDMAISON. — Rôle de la cellule hépatique dans la production des scléroses du foie. Th. Paris, 1892, p. 95.
- FISCHLER (de Heidelberg). — Cirrhoses expérimentales. 25^e Congrès allemand de médecine interne. Vienne, 6, 9 avril 1908 et Ueber experimentell erzeugte Lebercirrhose (Deutsch. Arch. f. Klin. med., 1908, XCIII, 4).
- GILBERT et SURMONT. — Art. « maladie du foie » in Traité de médecine et de thérapeutique de Brouardel et Gilbert, t. V, p. 309, Paris, 1898.
- HANOT. — Étude sur une forme hypertrophique de cirrhose du foie. Th. Paris, 1876.
- HARTUNG. — Sur l'état histologique des cellules hépatiques dans la cirrhose alcoolique. Thèse de Halle, 1889.
- N. JAGIC. — Klinische Beiträge zur Aetiologie und Pathogenese der Lebercirrhose. Wiener Klin. Woch., 1908, n° 35, p. 1058.
- JANSON. — Ueber Leberverander. nach Unterbind. der Arteria hepatica. Ziegl. Beit., 1895, n° 17.
- G. JOANNOVICS. — Ueber Experimentelle Lebercirrhose. Wiener Klin. Woch., 7 juillet 1904, n° 27.
- KRETZ. — Ueber Lebercirrhose. Wiener Klin. Woch., 1900. Vol. XIII, p. 271.
- LAENNEC. — Traité de l'auscultation médiate. Éd. de la Faculté, p. 595 et 596.
- A. LAFFITTE. — L'intoxication alcoolique expérimentale et la cirrhose de Laënnec. Th. de Paris, 1892.
- MERTENS. — Lésions anatomiques du foie de lapin au cours de l'intoxication chronique par le chloroforme et l'alcool. Arch. Internationales de Pharmacod., 1895. Vol. II.
- PILLIET. — Action des agents toxiques sur les cellules du foie. C. R. de la Soc. de Biol., séance du 13 mai 1893.
- C. SABOURIN. — La glande biliaire de l'homme, 1888, page 100.
- SIEGENBEEK VAN HEUKELOM. — Experimentelle Lebercirrhose. Ziegl. Beit., 1896, Bd 20.
- STRAUSS ET BLOCQ. — Étude expérimentale sur la cirrhose hépatique. Arch. de Physiol. Tome I, 1887, page 409.

- STRUMPELL. — Traité de Pathologie interne. Trad. française, 1880, p. 717.
- WEGNER. — Der Einfluss des Phosphors auf dem Organismus. Wirsch. Arch., 1882, 55.
- ZIEGLER ET OBOLONSKY. — Experm. Untersuch. über die Wirkung des Arseniks und des Phosphors auf die Leber und die Nieren. Beit. z. Path. Anat. de Ziegler et Nauwerck, II, 1887.
- ZIEGLER. — Traité d'anatomie pathologique. Trad. française, 1892. Vol. I, p. 294-295.

Cellule hépatique.

- LÉON BERNARD et L. LÆDERICH. — Sur l'état des cellules hépatiques. Presse médicale, 15 juillet 1908, p. 451.
- BROWICZ. — Ueber den Bau der Leberzelle. Anz. Akad. Wiss. Krakau, N° 5. S. 186-193, 1897.
- CORNIL et RANVIER. — Traité d'histologie pathologique, 1869, 3^e partie, p. 864.
- GILBERT et JOMIER. — Cellules hépatiques claires. Presse médicale, 3 juin 1908, p. 353
- Structure de la cellule hépatique aux divers temps de la digestion et dans les divers régimes. Mém. de la Soc. Anat., avril 1907.
- HENLE. — Traité d'anatomie générale. Traduct. Jourdan. T. II, 1843, p. 481.
- HUSCHKE. — Traité de splanchnologie. Traduct. Jourdan, 1845, p. 123.
- KOUTCHOUK. — Données nouvelles sur les cellules binuclées du foie. Arch. des sciences biol. de Saint-Petersbourg, X, 352/360, 1904.
- LAHOUSSE. — Contribut. à l'étude des modifications morphologiques de la cellule hépatique pendant la sécrétion. Archives Belges de physiologie, t. VII, 1887.

- JEAN MAUMUS. — Les altérations nucléaires. Th. méd., Paris, 1907.
- RANVIER. — Le foie. Leçons faites au Collège de France publiées par le Journal de micrographie, 1885.
- RENAUT (J.). — Traité d'histologie pratique. T. IV, fasc. 2, 1899.
- SCHLATER. — Zur Histologie der Leber. Anat. Anzeiger. Bd. XIV, S. 209, 1897.
- THEOHARI. — Structure fine des cellules glandulaires à l'état pathologique. Th. Paris, 1900.

Dégénérescences granuleuses.

- BALTHAZARD. — Les lécithines du foie à l'état normal et à l'état pathologique. C. R. Soc. de Biol., 1901.
- CHANTEMESSE et PODWYSSOTSKI. — Les processus généraux, t. I, 1901.
- CHARCOT. — Leçons sur les maladies de foie, 1888, p. 25.
- CHAUFFARD. — Traité de Pathol. générale de Bouchard, 1901. T. V, p. 92.
- M^{lle} DEFLANDRE. — Fonction adipogénique du foie dans la série animale. Th. de Doct. ès sciences. Paris, 1903.
- GALLEOTTI G. — Internation. Monatsch. für An. und Phys., 1895, Bd. XII.
- GILBERT et JOMIER. — Lésions du foie au cours de l'inanition. Bul. de la Soc. Anatom., avril 1906, p. 301.
- J. JOMIER. — Contribution à l'étude du foie digestif. Th. Paris, 1904.
- KHABAS. — Cellules de Kupffer et endothélium des capillaires hépatiques dans la stéatose du foie. Th. Saint-Pétersbourg, 1897.
- L.-Z. KAHN. — Étude sur la régénération du foie dans les états pathol. Th. Paris, 1897.
- KRAUSS. — Ueber die in abgestorbenen Geweben spontan entstehenden Veränderungen. Arch. für Exper. Pharm. Band XX, 1885-1886.

- CL. SCHILLINGS. — Verhalten der Altmann'schen Granule bei der Trübenschwellung. *Virchow's Arch.*, 1894, Band 135.
- SCHMAUSS et ALBRECHT. — Ueber Karyorrhesis. *Virchow's Arch.* Supplement zum 138 Band, 1895.
- A. TRAMBUSTI. — *Contribut. a stud. Path. d. cell. hépat.* 1896, Firenze.

Autolyse aseptique

- ASCOLI et IZARD. — Action catalytique des métaux colloïdaux sur l'autolyse hépatique. *Gazetta medica Italiana*, n° 11, 14 mars 1907, p. 107.
- Beeinflussung der Autolyse durch anorganische Kolloïde. Wirkung von Giften. *Biochem. Zeitschr.* Vol. VII, Fas. 1 et 2, pp. 142-151.
- J. BAER. — Ueber die Wirkung auf die intracell. Ferments. *Arch. für Exper. Pathol. und Pharm.* Band 56, 1 et 2^e Heft, 1907.
- DOUGLAS SYMMERS. — *The Journal Exper. med.* n° 1, janvier 1907.
- DRJEWSKI. — Ueber den Einfluss der Alkalischen Reaction auf die autolytischen Vorgänge in der Leber. *Biochem. Zeitsch.* Vol. I, Fasc. 3, pp. 229-245.
- HAUSER. — *Arch. für exper. Pathol. und Pharm.*, 1886, XX, p. 162 (Cité par Douglas Symmers).
- KOTSOVSKY. — Étude sur les modifications des cellules dans leur mort lente. *Arch. Intern. de Sciences Biol.*, St-Petersbourg, 1896. Bd. IV.
- LAUNOY (L.) — 1° Cellule hépatique au cours de l'autolyse aseptique. *C. R. de la Soc. de Biol.* 5 nov. 1904.
- 2° Autolyse aseptique dans le sérum sanguin. *C. R. du XI^e Congrès Intern. de Zoologie*, Berne 1904, p. 388.
- 3° Autolyse aseptique. Action inhibitrice du citrate de soude. *C. R. Soc. de Biol.*, 1907, 28 juin, n° 22, p. 1175.
- 4° Autolyse aseptique. Action favorisante des chlo-

rures de quelques métaux bivalents. C. R. Soc. de Biol., 16 mars 1907, p. 487.

5° Autolyse aseptique du foie. Période de latence, formation brusque des corps myéliniques. C. R. Soc. de Biol., 17 janvier 1908, p. 32.

6° L'autolyse des organes et les ferments endocellulaires. Bull. de l'Institut Pasteur, n° 8, 30 avril 1908.

PATELLA (V.) (de Sienne). — Microchimie et état cadavérique des monoclés du sang., Prov. méd., n° 35, 31 août 1907.

RICHEL (CH.) — Ferments protéolytiques et autolyse du foie. C. R. de Soc. de Biol., 23 mai 1903, p. 656/58.

SAXL (P.) — Rapport de l'autolyse et de la dégénérescence graisseuse des cellules. Beitræge z. chem. Physiol. u. Pathol., 1907, X, 22.

WALDVOGEL. — Virchow's Arch., 1904 (Cité par Douglas Symmers).

Solutions chlorurées

ACHARD et PAISSEAU. — 1° Altérations cellulaires produites par les grandes injections de solutions hypotoniques et hypertoniques. Soc. de Biol., 26 mars 1904.

2° Tonolyse cellulaire par injections massives de solutions diversement concentrées. Arch. de méd. expér., juillet 1905.

CASTAIGNE et RATHERY. — 1° Étude expér. de l'action des solutions de chlorure de sodium sur l'épithélium rénal. Semaine méd., 23 sept. 1903.

2° Action exercée in vitro par les solutions de chlorure de sodium sur l'épithélium rénal. Arch. de méd. expér. et d'anatom. pathol., septembre 1903.

DEMOOR. — Rôle de la pression osmotique dans les fonctions du foie, des poumons et des reins. Arch. intern. de Physiol., IV, p. 340/359, décembre 1906.

- LOEDERICH. — Modifications du foie consécutives aux altérations rénales. Th. Paris, 1907.
- PAISSEAU. — Rétention d'urée. Th. Paris, 1906.
- A. PETTIT. — Sur la production expér. de la pycnose. C. R. de la Soc. de Biol., 4 juin 1904, p. 905.
- RATHERY. — Le tube contourné. Th. Paris, 1905.

Intoxication phosphorée

- AUFRECHT. — Voir les « Cirrhoses expérimentales ».
- JOANNOVICS. — Voir les « Cirrhoses expérimentales ».
- KNIAJEVETZKY. — Altération du foie après injection intra-musculaire de phosphore. Th. St-Pétersbourg, 1896.
- NATHANSON. — Bericht d. nach Phosphorvergiftung eintretende Fettleber auf einer Fettinfiltrat oder Fettmetamorph. Dissert. Berlin, 1889.
- ODDO et OLMES. — Stéatose phosphorée du foie. C. R. de Soc. de Biol., 4 mars 1904, p. 386/88.
- WEGNER. — Voir les « Cirrhoses expérimentales ».
- WOHLGEMUTH. — Zur Chemie der Phosphorleber. Bioch. Zeitsch. vol. I, fas. 1 et 2, p. 161.
- ZIEGLER et OBOLONSKY. — Voir les « Cirrhoses expérimentales »

Intoxication mercurielle.

- LE NOIR. — Soc. méd. des Hôpitaux, 16 nov. 1906.
- THEOHARI. — Voir « Cellules hépatiques ».

Intoxication alcoolique.

- AFANASSIEW. — Zieglers Beiträge, 1890. Band. VIII, v.
- Ch. AUBERTIN et P. HÉBERT. — Lésions du foie dans l'intoxication alcoolique expérimentale. C. R. Soc. de Biologie, 12 juin 1908.
- BAUMGARTEN (TUBINGEN). — Ueber die durch Alkohol hervorzuru-

fenden pathol. Histolog. Varänderungen. Berliner Klin. Wochensch, n° 42, 1907.

GRANDMAISON. — Voir les « Cirrhoses expérimentales ».

HARTUNG. — Voir les « Cirrhoses expérimentales. »

VON KAHLDEN. — Recherches expérimentales sur l'action de l'alcool sur le foie et les reins. Beiträge für pathol. Anat. und für allgemeine Pathol., 1891.

F. KLOPSTOCK. — Alcoolisme et cirrhose. Arch. für pathol. Anatom. u. Physiol. CLXXXIX, p. 304-325.

AD. LAFFITTE. — Voir les « Cirrhoses expérimentales ».

MERTENS. — Voir les « Cirrhoses expérimentales ».

F. RAMOND. — Cirrhose expérimentale. Presse méd., 21 avril 1897.

G. SCAGLIOSI. — Die Rolle des Alkools. Arch. für Pathol. Anatom. CXLC, 3.

STRAUSS et BLOCQ. — Voir les « Cirrhoses expérimentales ».

Intoxication par la toluilène-diamine.

AFANASSIEW. — Zeitsch. für Klin. med. Tome VI, 1883. Cité par A. Vast (Action de la toluilène-diamine sur les globules rouges. Th. Paris, 1893).

GAUCKLER. — La rate des cirrhoses et les cirrhoses de la rate. Th. Paris, 1905.

JOANNOVICS. — Exper. Untersuchung über Icterus. Zeitsch. für Heilk. 1904.

STADELMANN. — Das Toluylendiamine und seine Wirkung auf den Tierkörper. Arch. für Exper. Pathol. und Pharm. Tome XIV, 1881 (cité par Vast).

Intoxication par le chloroforme

AUBURTIN. — Effets tardifs du chloroforme. Th. Paris, 1906.

C. CAMPORA. — Ictère postopératoire. Gazzetta degli ospedali e delle cliniche, XXVII, 29 avril 1906, n° 51, p. 535.

CRAWFORD RENTON. — Delayed chloroforme poisoning. The British med. Journal, 16 mars 1907, p. 617.

- DOYON. — Coagulabilité du sang après destruction de foie. *Journal de pathol. générale*, 1905.
- DOYON, MOREL et BILLET. — *C. R. Soc. de Biol.*, mai 1905.
- FOA. — *Revista critica di Clinica med.*, 2 mars 1907.
- GULEKE. — Akute gelbe Leberatrophie in Gefolge der Chloroformnarkose. *Arch. für Klin. Chir.*, 83 Band, 2 Heft. Berlin 1907.
- HÉBERT et DUPONT. — *Revue mensuelle des maladies de l'enfance*, sept. 1906.
- C.-A. HERTER et W.-R. WILLIAMS. — Cirrhoses expérimentales chez le chien par inhalations de chloroforme. *Proceed. of the Society f. Exper. Biol. and Med.* Vol. 3, 1905-1906, p. 23.
- MARTHEN. — Ueber tödliche Chlorof. Nachwirkung. *Berliner Klin. Woch.*, 1896, 10.
- MERTENS. — Voir les « Cirrhoses expérimentales ».
- A. REGGIANINI. — Sur deux cas d'ictères graves chloroformiques. *Riforma Med.*, 6 juillet 1907.
- E.-D. TILFORD et J.-L. FALCONER. — Empois. par chlorof. *Lancet*, 17 nov. 1906.
- TUFFIER, MAUTE et AUBURTIN. — Mort tardive par le chloroforme. *Presse Méd.*, n° 39, 16 mai 1906, p. 309.

Infections

- CLAUDE H. — Lésions du foie et des reins par les toxines microbiennes. *Presse Méd.*, 12 mai 1897.
- DANTSCHAKOFF-GIOGOREWSKI. — *Centralblatt für allgemeine Pathol. und Pathol. Anatom.*, 1904.
- DANTCHAKEVA V.-M. — Cirrhose expérimentale. *Rousski Wratch* 26 février 1905, p. 258.
- HANOT. — 1° Note sur les altérations cellulaires du foie infectieux. *Soc. de Biol.*, 17 juin 1893.
- 2° Le foie infectieux et le foie toxique au point de vue de la karyokinèse. *Soc. de Biol.*, 16 juin 1894.

- OPIE. — Zonal necrosis of the Liver. *Journal med. Research*, 1904, Vol. XII, p. 147.
- PEASE D. et RICHARD-M. PEARCE. — Nécrose hépatique et thromboses veineuses chez les animaux immunisés. *Journal of inf. dis.* Tome III, 30 juin 1906.
- AUGUSTE PETTIT et GEORGES LOISEAU. — Réactions tissulaires chez les animaux producteurs de sérums thérapeutiques. *C.R. Soc. de Biologie*, LXIV, 869, 16 mai 1908.
- RAMOND. — Voir « Intoxication par l'alcool ».
- SELINOFF. — Altérations du foie lors de l'infection par le vibron cholérique. *Arch. russes des sciences Biol.* Tome XII, n° 2, Saint-Pétersbourg, 1906.
- TCHAWENTZOFF. — Altérations du foie à la suite d'inoculations de bacterium coli. *Arch. russes des sciences Biol.* Tome IX, 1903, p. 532.

Hémolysines

- A. CHAUFFARD et J. TROISIER. — Contribution à l'étude des hémolysines dans leurs rapports avec les anémies graves. *Bullet. de la Soc. méd. des Hôpit. de Paris*. Séance du 10 juillet 1908.
- GAUDEAU. — Le pouvoir hémolytique du sérum sanguin. *Th. Paris*, 1906.
- K. LANDSTEINER et K. LEINER. — Ueber Isolysine und Isoagglutinine im menschlichen Blut. *Centralbl. f. Bakter. l. origin. t.* XXXVIII, 15 avril 1905, p. 548-555.
- PH. PAGNIEZ. — Action exercée sur les globules rouges par quelques liquides pathologiques. *Th. Paris*, 1902.
- Richard-M. PEARCE. — 1° Cirrhose expérimentale. *The Journal of Exper. Med.*, 25 janv. 1906.
- 2° The Exper. prod. of Liver necrosis by the intraveinuous injections of agglutinins. *Journal of Med. Research*. Tome XII. Oct. 1904, p. 329/339 et tome XIV, fas. 3, avril 1906, p. 541.

Aug. PETTIT. — Altérations rénales consécutives à l'injection du sérum d'anguille et de congre. Arch. Intern. de Pharmak. et de Thérapie. Vol. VIII, fas. 5 et 6, 1901.

Voir les « solutions chlorurées ».

RIBADEAU-DUMAS. — Voir le « processus biliaire ».

TIXIER (Léon). — Rapport entre les fonctions digestives et l'hématopoïèse. Th. Paris, 1907.

Cytotoxines.

ALBARRAN et L. BERNARD. — Étude des cytotoxines rénales. Arch. de Méd. Expér., 1903, n° 1.

ASCOLI. — Isoagglutinine und isolysine menschlicher Blutsera. Münchner. Med. Woch., p. 1239, juillet 1901.

S.-P. BEEBE. — Cytotoxic serum produced by the Injection of Nucleoproteide. Journal of Exper. Med., 1905. T. VIII, p. 730/750.

BIERRY et MAYER. — Hépatotoxine. Acad. des Sciences, 20 juin 1904 et Soc. de Biol., 18 juin 1904, p. 1016/17.

BIERRY et A. PETTIT. — Pouvoir cytotoxique de certains sérums après injections de nucléoprotéides. Soc. de Biol., 13 fév. 1904, p. 328.

BIERRY, PETTIT et SCHAEFFER. — Néphro et hépatotoxine. Soc. de Biol., 23 nov. 1907 et 30 nov. 1907.

CASTAIGNE et RATHERY. — Ligature unilatérale de l'artère rénale, de l'uretère ou du pédicule. Accid. consécutifs, lésions du rein opposé. Soc. de Biol., 21 déc. 1901.

— Néphrites primitivement unilatérales et lésions consécutives de l'autre rein. Semaine Méd., 20 août 1902.

DELEZENNE. — Sérum anti-hépatique. Acad. des Sciences, 13 août 1900.

ARMAND-DELILLE et E. LEENHARDT. — Spécificité des sérums cytotoxiques. Soc. de Biol., 12 janv. 1907, p. 31.

DOYON et PETITJEAN. — Soc. de Biol., 1905. Vol. LVIII, p. 427.

- EHRlich et MORGENROTH. — Ueber Hæmolysine. 3^e Memoire. Berliner Klin. Woch., 1900, n° 21.
- HULOT et RAMOND. — Auto-hépatotoxine. Soc. de Biol., 21 déc. 1901.
- ALBERTO MARRASSINI. — Ricerche sopra l'azione tossica del nucleo-proteidi del fegato. La Clin. Mod., 1903. 1^{er} avril, n° 13, p. 146.
- Ricerche sulla cosiddetta epatotossina. Clin. Mod., 1903, n° 6, et 1904, n° 20.
- METALNIKOFF. — Étude sur la spermotoxine. Ann. de l'Institut Pasteur, 1900, n° 9 (p. 577).
- MORGENROTH et MARSHALL. — Ueber Anticomplement und Antiamboceptor normaler Sera und path. Exsudate. Zeitsch. Klin. Med. Vol. XLVII, fas. 3 et 4.
- RICHARD-M. PEARCE. — Concerning the Specificity of the Somatogenic Cytotoxine. Journal of Med. Research, Vol. XII, juil. 1904, p. 1 à 15.
- R.-M. PEARCE et H.-C. JACKSON. — Cytotoxic serum produced by the Inject. of nucleoproteids. Albany Med. Ann., janv. 1907.
- SCHUTZE. — Deutsche Med. Woch., 1900 (Citée par Michaelis et Fleischmann).

Processus biliaire.

- ALONZO. — Sulle alteratione de. ren. e. del fegato conseq. cella ligatura del dotto coledoco. Riforma med., 4 nov. 1893.
- BELLOUSSOW. — Voir les « Cirrhoses expérimentales ».
- CARNOT et HARVIER. — Apoplexie biliaire. Arch. de méd. exper. et d'anatomie patholog., n° 1, janv. 1907.
- CHARCOT et GOMBAULT. — Voir les « Cirrhoses expérimentales ».
- FOA et SALVIOLI. — Ricerche anatomiche esperim. sulla pathol. del fegato. Arch. per le scienze med. Vol. II, 1878.
- GERAUDEL (E.). — Modifications structurales du foie consécutives à l'oblitération des voies biliaires. Journal de Physiol. et Path. génér., janv. 1906, p. 69/83.

- GOUGET (A.). — De l'influence des maladies du foie sur les reins. Th. Paris, 1895.
- LEMIERRE et ABRAMI. — Cholécystites et péricholécystites hémotogènes expérimentales. C. R. de la Soc. de Biol., 27 juil. 1907, p. 252.
- PARISOT (J.) et (A.) HARTER. — Lésions expérimentales du foie. C. R. de la Soc. de Biol., n° 34, 29 nov. 1907, p. 530.
- RIBADEAU-DUMAS (L.). — Ictère et splénomégalie. Th. Doct. Paris, 1904.
- RIBADEAU-DUMAS ET LECÈNE. — Note sur l'état du foie et de la rate après ligature du cholédoque chez le cobaye. Arch. Méd. Expér. Mars 1904, p. 191.
- STEINHAUS. — Ueber die Folgen des dauernden Verschlusses des Ductus Choledocus. Arch. für Exper. Pathol. und Pharm. Band. XXVIII. Hefte 5 et 6.
- WICKHAM LEGG. — On the changes of the liver which follow ligature of the bile Ductus. St.-Barthol. hosp. Reports. Vol. IX, 1873.
- VON WITTICH. — Ueber den Glykogengehalt der Leber nach Unterbindung des Ductus Choledocus. Centralblatt, n° 19, 1875.

Processus vasculaire.

- ANDRÉ CAUCHOIX. — Splénomégalie d'origine pyléthrombosique. Thèse de Paris, 1908.
- BAINBRIDGE et LEATHES. — The effect of arterious or venous obstruction upon the nutrition of the liver cella. Biochemical Journal. Vol. II, n°s 1 et 2, pp. 25-34.
- CARNOT et AMET. — Sur les fibres élastiques des cirrhoses du foie. Arch. de Méd. Expér., 1906, nov. n° 6.
- A. COSENTINO. — Policlinico, partie chir., 1906, XIII, 10 et 11.
- DÉVÉ (F.). — Splénomégalie chronique, avec anémie d'origine pyléthrombosique. Normandie médicale, 1^{er} mars 1908.
- GÉRAUDEL (E.). — Anatomie et Physiol. pathol. du foie cardiaque. Presse Méd., 3 décemb. 1904, n° 97, p. 769.

- Surcharge graisseuse et zone de rupture dans le foie cardiaque. *Presse Méd.*, 27 juin 1906, n° 51, p. 405.

JANSON. — Voir les « Cirrhoses expérimentales ».

MASSEN et NENCKI. — *Arch. des sciences Biol. de St-Petersb.*, tome I, p. 401.

Processus cicatriciel.

ACKERMANN. — Voir les « Cirrhoses expérimentales ».

AUCHE (B.) et LECOUTURIER. — Lésions déterminées par les injections intrahépatiques d'acide phénique. *Soc. de Biol.* du 9 nov. 1901.

BOESTROM. — Lebercirrhose. *Deutsche Med. Woch.*, 1905. Band 31, p. 167.

FISCHLER. — Ueber die Wichtigkeit der Urobilinurie für die Diagnose von Leberaffektionen. *Münchener Med. Woch.*, 7 juill. 1908, p. 1421.

GOUCET. — Voir le « processus biliaire ».

GRECO. — Ueber Reproduction der Leber bei Cirrhose. *Centralblatt für Allgemeine Pathol. und Pathol. Anatom.* 1898, vol. IX, p. 371.

DE JOSSELIN DE JONG. — Voir les « Cirrhoses expérimentales ».

KELLY. — *Proceed. of the Pathol. Society of Philadelphia*. New Series, vol. IX, n° 1, 1906.

KRETZ. — Voir les « Cirrhoses expérimentales ».

MAC CALLUM. — Regenerative changes in Cirrhosis of the Liver. *Journal American Med. Assoc.*, 1904, vol. XIV, p. 649.

L. MESSEDAGLIA. — Studi clinici sulla cirrosi epatica. *Padoue*, 1908.

PILLIET. — Voir les « Cirrhoses expérimentales ».

Processus pérircellulaire

- CARNOT et AMET — Voir les « processus vasculaires ».
- A. CHAUFFARD. — Voir les « Cirrhoses expérimentales ».
- E. GÉRAUDEL. — Les lésions initiales dans l'hépatite chronique.
Revue de médecine, mai 1908.
- LOEDERICH. — Voir « solutions chlorurées ».

Anticorps.

- VON BERGMANN et E. SAVINI. — Les phénomènes d'inhibition hémolytique dans l'intoxication phosphorée et dans d'autres états morbides. Zeitsch. f. experim. Path. u. Therapie, 1907, IV, 3.
- BESREDKA. — Les antihémolysines naturelles. Ann. Institut Pasteur, 1901, p. 785.
- BORDET et GENGOU. — Sur l'existence de la substance sensibilisatrice dans la plupart des sérums anti-microbiens. Ann. de l'Institut Pasteur, 1901, vol. XV, n° 3, p. 290.
- CENTANNI (E.). — Ueber die Autocytopräzipitine. Untersuchungen über ein Hepatopräzipitine bei Distomatose. Centralblatt für Bakt. Paras und infect. Krankheiten. Bd. XLIII. I Abt. Original. Hefte 5 et 6, p. 508 et 614 (1907).
- DOPTER (Ch.). — Sensibilisatrice spécifique dans le sérum des animaux immunisés contre les bacilles dysentériques, et des malades atteints de dysenterie bacillaire. C. R. Soc. de Biol., tome LXIII, 11 mars 1905, p. 459, et 18 mars 1905, p. 484.
- FOIX C. et E. MALLEIN. — La réaction de Bordet et Gengou vis-à-vis du streptocoque dans la scarlatine. Presse Méd., 30 nov. 1907, n° 97, p. 777.
- LANDSTEINER, MULLER et POETSL. — Ueber Komplementbindungsreaktionen mit dem Serum von Dourine Tieren. Wiener Klin. Woch., XX, 14 nov. 1907, n° 46, p. 1421.

- LEVADITI. — La séro-réaction de la syphilis. Presse méd., n° 41, 22 mai 1907, p. 321.
- MARIE A. ET LEVADITI. — Ann. de l'Institut Pasteur, 1907. Vol. 21, p. 138.
- MICHAELIS ET P. FLEISCHMANN. — Ueber die Erzeugung von Antikörper durch artfremder Leberzellen. Zeitsch. für Klin. Med., 58^e Band., 5 et 6 Hefte, p. 463, 1906.
- H. MUCH ET F. EICHELBERG. — La fixation du complément au contact d'extrait aqueux de foie syphilitique dans des affections non syphilitiques. Med. Klin., 3 mai 1908.
- MULLER R. ET M. OPPENHEIM. — Ueber den Nachweis von Antikörper im Serum eines an Arthritis Gonorrhoea Erkrankten mittels Komplementablenkung. Wiener Klin. Woch., 1906. Vol. 19, n° 29, p. 894.
- ALBERT SCHUTZE. — Zur Frage der Spezifität der organ. Antigène. Zeitschrift f. Klinische Mediz., 65 Bd. ; 5 et 6 Heft. 1908.
- WIDAL ET LE SOURD. — Existence de la sensibilisatrice dans le sérum des typhiques. Soc. méd. des Hôp., 14 juin 1901. Soc. de Biol., 27 juill. 1901, et Th. de Le Sourd, Paris 1902.

PLANCHE 1

FIG. I. — *Foyer de dégénérescence avec pycnose des noyaux.* — Empoisonnement par une injection d'hétéro-cytolysine (cobaye 162). Fixat. : Lindsay. Color. Magenta-Cajal. Grossiss. : 960 d.

A côté de cellules claires et arrondies, on remarque l'abondance des cellules à protoplasma fortement acidophile (vert) ; les cellules granuleuses ou amorphes, quand elles sont très atrophiées, présentent la forme étoilée. C'est dans ces cellules surtout, que le noyau se condense, se transforme en une petite tache fortement basophile (pycnose).

FIG. II. — *Foyer de dégénérescence granuleuse avec dissociation trabéculaire.* — Les noyaux montrent tous ou des figures de caryorrexie (le noyau a éclaté et se réduit à de nombreuses particules basophiles) ou des figures de caryolyse (la chromatine du noyau s'efface).

Gross. : 960 diam.

Lapin : 88. Intoxication par le chloroforme.

PLANCHE I

Fig. I. — Foyer de dégénérescence avec hyaline des noyaux. — Emboîssonement par une injection d'hétéro-cytolyse (copsyle 163). Fixat. : Lindqvist. Color. Masson-Gesal. Grosses : 900 d.

A côté de cellules claires et arrondies, on remarque l'abondance des cellules à protoplasma fortement acidophile (vert) ; les cellules granuleuses ou amorphes, quand elles sont très atrophiques, présentent la forme étoilée. C'est dans ces cellules surtout que le noyau se condense, se transforme en une petite tache fortement basophile (lycose).

Fig. II. — Foyer de dégénérescence granuleuse avec dissociation tréboulante. — Les noyaux montrent tous ou des figures de cariorrexie (le noyau a éclaté et se réduit à des nombreuses particules basophiles) ou des figures de carolyse (la chromatine du noyau s'efface).

Grosses : 900 diam.
Lapin : 88. Intoxication par le chloroforme.

Fig. 1.



Fig. 2.

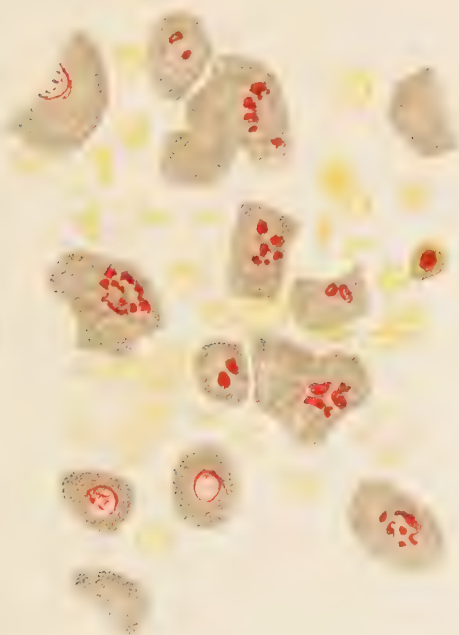


PLANCHE II

FIG. I. — Coupe de foie du lapin 85, après
14 mois d'intoxication par le chloroforme.

Gross. : 71 diamètres.

Color. : Hématox. Van Gieson.

On remarque l'extension des fibres scléreuses qui de l'espace porte se répandent dans le lobule et envoient à la veine sus-hépatique des prolongements fibreux. Cette cirrhose affecte une évolution péricellulaire, comme le montre la figure 2 dans le détail.

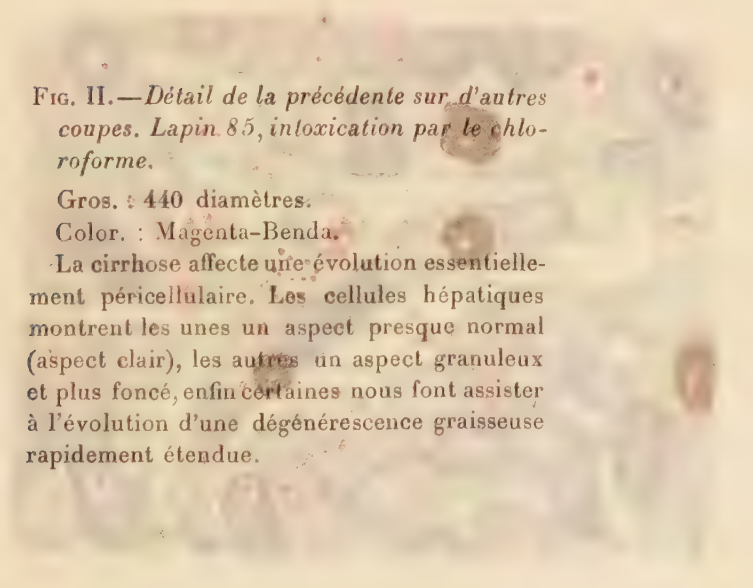


FIG. II. — Détail de la précédente sur d'autres
coupes. Lapin 85, intoxication par le chloroforme.

Gros. : 440 diamètres.

Color. : Magenta-Benda.

La cirrhose affecte une évolution essentiellement péricellulaire. Les cellules hépatiques montrent les unes un aspect presque normal (aspect clair), les autres un aspect granuleux et plus foncé, enfin certaines nous font assister à l'évolution d'une dégénérescence graisseuse rapidement étendue.

PLANCHE II

Fig. I. — Coupe de foie du lapin 85, après
14 mois d'intoxication par le chloroforme.

Gross. : 74 diamètres.

Color. : Hématox. Van Gieson.

On remarque l'extension des fibres sclérotiques dans l'espace porte se répandant dans le lobule et envoyant à la veine sous-hépatique des prolongements fibreux. Cette cirrhose affecte une évolution péricellulaire, comme le montre la figure 2 dans le détail.

Fig. II. — Détail de la précédente sur d'autres
coupes. Lapin 85, intoxication par le chloroforme.

Gross. : 440 diamètres.

Color. : Magenta-Benda.

La cirrhose affecte une évolution essentiellement péricellulaire. Les cellules hépatiques montrent les unes un aspect presque normal (aspect clair), les autres un aspect granuleux et plus foncé, enfin certaines nous font assister à l'évolution d'une dégénérescence graisseuse rapidement étendue.

Fig. 1.



Fig. 2.

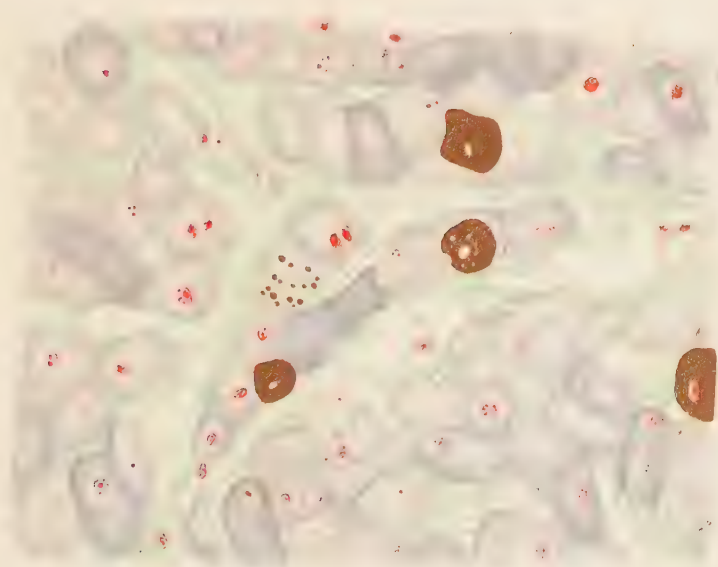


PLANCHE III

FIG. I.— Foie de cobaye ayant reçu plusieurs injections d'iso-hépatotoxine (Expér. 135).

Chambre claire: Obj. 8. — 440 diamètres.

Entre les cellules hépatiques normales se voit une étoile de réaction conjonctive (en bleu) s'étant incorporée de nombreuses cellules hépatiques dégénérées, surchargées de granulations graisseuses et dont le protoplasma est fortement granuleux, presque tous les noyaux de ces cellules dégénérées sont en dégénérescence caryolytique ou pycnotique.

FIG. II.— Foie de lapin ayant reçu des injections répétées de son propre foie (Expér. 188).

Gross.: 280 diamètres.

Color.: Magenta-Cajal.

Au voisinage des espaces portes et entre eux, on aperçoit une prolifération conjonctive évidente, s'étendant entre les cellules hépatiques dégénérées. Ce tissu conjonctif est formé de fibrilles collagènes (en bleu) auxquelles se joignent des cellules conjonctives jeunes. La progression de la néoformation conjonctive se voit au centre de la coupe et l'on remarque qu'elle prédomine autour de cellules hépatiques fortement altérées. Tout à fait à droite se montre le tissu normal avec des cellules claires et des noyaux finement granuleux.

PLANCHE III

Fig. I. — Foie de cobaye ayant reçu plusieurs injections d'iso-hépatine (Expér. 135).
Chambre claire : Obj. 8. — 440 diamètres.
Entre les cellules hépatiques normales se voit une étoile de réaction conjonctive (en plein) s'étant incorporée de nombreuses cellules hépatiques dégénérées, surchargées de granulations grasses et dont le protoplasma est fortement granuleux, presque tous les noyaux de ces cellules dégénérées sont en dégénérescence carboxylique ou vacuolaire.

Fig. II. — Foie de lapin ayant reçu des injections répétées de son propre foie (Expér. 188).

Gross. : 380 diamètres.
Color. : Magenta-Cajal.

Au voisinage des espaces portes et entre eux, on aperçoit une prolifération conjonctive évidente s'étendant entre les cellules hépatiques dégénérées. Ce tissu conjonctif est formé de fibres collagènes (en plein) auxquelles se joignent des cellules conjonctives jeunes. La progression de la néoformation conjonctive se voit au centre de la coupe et l'on remarque qu'elle prédomine autour de cellules hépatiques fortement altérées. Tout à fait à droite se montre le tissu normal avec des cellules claires et des noyaux finement granuleux.

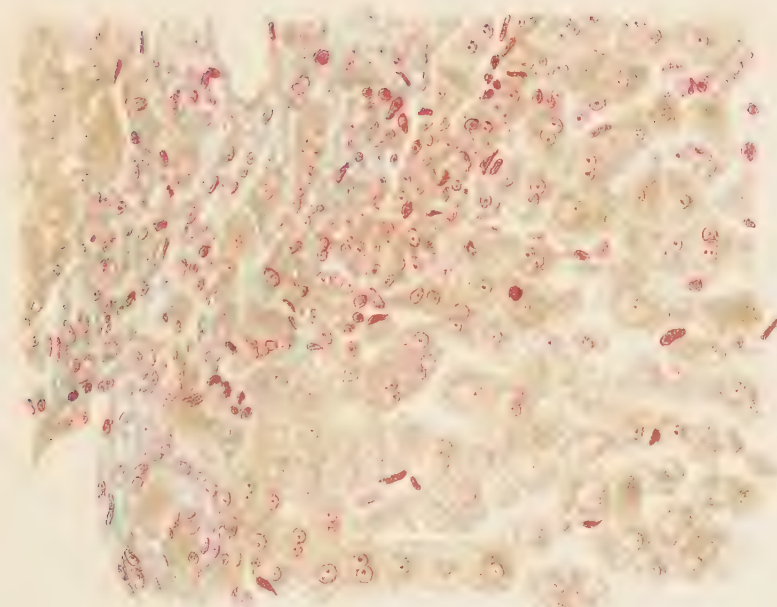


TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION.	13
CHAPITRE I. — <i>Théories pathogéniques des cirrhoses.</i> . .	19
Théorie du processus interstitiel	19
Théorie du processus parenchymateux	24
Théorie mixte.	28
CHAPITRE II. — <i>La cellule hépatique.</i>	32
Historique.	32
Technique.	35
Morphologie.	40
CHAPITRE III. — <i>Dégénérescence granuleuse et graisseuse</i> <i>de la cellule hépatique</i>	53
Évolution générale de la dégénérescence granuleuse.	54
Évolution générale de la dégénérescence graisseuse.	63
CHAPITRE IV. — <i>Lésions du parenchyme suivant la cause.</i>	70
Autolyses.	70
Influences des solutions chlorurées sodiques.	77
Intoxications expérimentales	82
Phosphorée.	82
Mercurielle.	87
Alcoolique.	88
Par la toluidène diamine.	91
Par le chloroforme	95

Infections et intoxications microbiennes.	106
Intoxications par les hémolysines et les cytotoxines hépatiques.	111
1° Hémolysines.	112
Sérum d'anguille.	118
2° Cytotoxines.	121
Hétéro-hépat-toxine.	121
Iso-hépat-toxine.	131
Auto-hépat-toxine.	135
 CHAPITRE V. — <i>La fragilité de la cellule hépatique</i>	139
 CHAPITRE VI. — <i>Les processus de cirrhose</i>	144
Processus biliaire.	146
— vasculaire	152
— cicatriciel	156
— péricellulaire	164
Cirrhoses de défense.	169
 CHAPITRE VII. — <i>Des anticorps hépatiques chez les ani- maux préparés par les injections de nucléo-protéides de foie et au cours de certaines altérations expérimenta- les et pathologiques du foie</i>	173
1° Des anticorps hépatiques chez les animaux pré- parés par injections de nucléo-protéides du foie	177
2° Des anticorps au cours des processus de cirrhose en évolution	186
A. — Chez l'animal.	187
B. — Chez l'homme.	189
 CHAPITRE VIII. — <i>Conclusions</i>	208
EXPÉRIENCES.	214
BIBLIOGRAPHIE	304

